

# Redox and photoinitiator systems for priming and improved adherence of gels to substrates

Publication number: JP11502552 (T)

Publication date: 1999-03-02

Inventor(s):

Applicant(s):

Classification:

- International:

A61L24/00; A61L24/04; A61L24/06; A61L29/00; A61L31/00;  
C08F2/48; C08F265/04; C08F271/00; C08F283/00;  
C08F289/00; C08F290/06; C08F290/14; C08F291/00;  
C08F4/40; C09D171/00; C09D4/00; C09D7/00; C09J151/00;  
A61B17/00; A61B17/08; A61L24/00; A61L29/00; A61L31/00;  
C08F2/48; C08F265/00; C08F271/00; C08F283/00;  
C08F289/00; C08F290/00; C08F291/00; C08F4/00;  
C09D171/00; C09D4/00; C09D7/00; C09J151/00; A61B17/00;  
A61B17/03; (IPC1-7): A61L25/00; A61L29/00; A61L31/00;  
C08F2/48; C08F290/06; C08F4/40; C09D171/00; C09D4/00;  
C09D7/00

- European:

A61L24/00H2; A61L24/00H7; A61L24/00H9; C08F2/48;  
C08F265/04; C08F271/00; C08F283/00; C08F289/00;  
C08F290/06; C08F290/08; C08F290/14; C08F291/00;  
A61L24/04R; A61L24/06; C09D4/00; C09J151/00

Application number: JP19960528605T 19960322

Priority number(s): WO1996/03834 19960322; US19950410037 19950323;  
US19950472745 19950607; US19950478104 19950607

Also published as:

JP 4209941 (B2)  
US 6121341 (A)  
US 6387977 (B1)  
WO 9629370 (A2)  
WO 9629370 (A3)

more >>

Abstract not available for JP 11502552 (T)

Abstract of corresponding document: US 6121341 (A)

PCT No. PCT/US96/03834 Sec. 371 Date Oct. 10, 1997 Sec. 102(e) Date Oct. 10, 1997 PCT Filed Mar. 22, 1996 PCT Pub. No. WO96/29370 PCT Pub. Date Sep. 26, 1996 An improved barrier or drug delivery system which is highly adherent to the surface to which it is applied is disclosed, along with methods for making the barrier. In the preferred embodiment, tissue is stained with a photoinitiator, then the polymer solution or gel having added thereto a defined amount of the same or a different photoinitiator is applied to the tissue. On exposure to light, the resulting system polymerizes at the surface, giving excellent adherence, and also forms a gel in the rest of the applied volume. Thus a gel barrier of arbitrary thickness can be applied to a surface while maintaining high adherence at the interface. This process is referred to herein as "priming". the polymerizable barrier materials are highly useful for sealing tissue surfaces and junctions against leaks of fluids. In another embodiment, "priming" can be used to reliably adhere preformed barriers to tissue or other surfaces, or to adhere tissue surfaces to each other. A first surface and a barrier, or another surface, are pre-stained with initiator, and a thin layer of gelable monomer containing initiator is placed between them. Strong adhesion is obtained between the two surfaces on gelation of the monomer. In a similar fashion, tissue surfaces can be adhered to each other in repair of wounds and formation of anastomoses. Methods for use of non-photochemical systems and combined chemical/photochemical systems are described.

Data supplied from the espanenet database — Worldwide

(51) IntCl. <sup>8</sup>	識別記号	F I
C 0 9 D 4/00		C 0 9 D 4/00
A 6 1 L 25/00		A 6 1 L 25/00
29/00		29/00
31/00		31/00
C 0 9 D 7/00		C 0 9 D 7/00
		A
		C
		C
		Z
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 82 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願平8-528605  
 (86) (22) 出願日 平成8年(1996)3月22日  
 (85) 翻訳文提出日 平成9年(1997)9月22日  
 (86) 国際出願番号 P C T / U S 9 6 / 0 3 8 3 4  
 (87) 国際公開番号 W O 9 6 / 2 9 3 7 0  
 (87) 国際公開日 平成8年(1996)9月28日  
 (31) 優先権主張番号 4 1 0 , 0 3 7  
 (32) 優先日 1995年8月23日  
 (33) 優先権主張国 米国 (U S)  
 (31) 優先権主張番号 4 7 2 , 7 4 5  
 (32) 優先日 1995年6月7日  
 (33) 優先権主張国 米国 (U S)

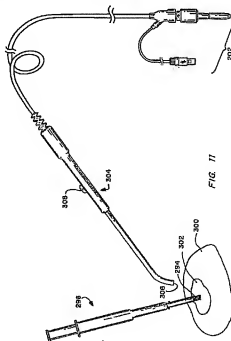
(71) 出願人 フォーカル、インコーポレイテッド  
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ  
 02173, レキシントン, マギアー ロード  
 4  
 (71) 出願人 ボード オブ リージェンツ, ザ ユニバ  
 ーシティ オブ テキサス システム  
 アメリカ合衆国 テキサス 78701, オー  
 スティン, ウェスト セブンス ストリ  
 ート 201  
 (74) 代理人 弁理士 山本 秀策

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ゲルの基材への改善された接着性のための下塗り用のレドックスおよび光開始剤システム

#### (57) 【要約】

改善されたバリアーまたは薬物送達システム（これらは、付与される表面に高度に接着性である）が、バリアーを作製する方法と一緒に開示される。好適な実施態様では、組織が光開始剤で着色され、次いで、これらに規定量の同じまたは異なる光重合剤を添加されたポリマー溶液またはゲルがこの組織に適用される。光への露出時、得られたシステムが表面で重合され、優れた接着性を付与し、そしてまた、付与された体積のままでゲルを形成する。従って、表面で高い接着性が維持されながら、有意的な厚さのゲルバリアーが表面に付与され得る。このプロセスは、本明細書中では、「下塗り」といわれる。重合可能なバリアー材料は、流体の漏れに対する組織表面および接合部をシールするのに非常に有用である。別の実施態様では、「下塗り」を使用し、組織または他の表面に予備形成されたバリアーに確実に接着し得るか、または組織表面を互いに接着し得る。第1表面およびバリアー、または別の表面は、開始剤によって予備染色され、そして開始剤を含有するゲル化し得るモノマーの層がこれらの間に配置される。強力な接着性



## 【特許請求の範囲】

1. 以下を含有する、1つ以上の表面上にコーティングを形成するための組成物：

a) 少なくとも1つの重合開始剤を含有する第1溶液であって、ここで、該開始剤の少なくとも1つが、少なくとも1つのコーティングされるべき該表面に結合する、第1溶液；および

b) 1つ以上の重合可能材料および1つ以上の重合開始剤を含有する、第2溶液。

2. 1つ以上の表面上に接着性コーティングを有する組成物であって、該表面と重合開始剤とを接触させる工程、開始剤を組み込む様式で、重合可能材料を添加する工程、および1つ以上の表面上で重合させる工程により調製される、組成物。

3. 以下を含有する、1つ以上の表面にコーティングを付与する際に使用するためのキット：

a) 少なくとも1つの重合開始剤を含有する第1溶液を含む1つ以上の貯蔵部であって、ここで、該開始剤の少なくとも1つが、該コーティングされるべき表面の少なくとも1つに結合する、貯蔵部；

b) 1つ以上の重合可能材料および1つ以上の重合開始剤を含有する第2溶液を含む、1つ以上の貯蔵部。

4. 少なくとも1つの前記開始剤が、レドックススペースのフリーラジカル生成システムの成分である、請求項1～3のいずれかに記載の組成物。

5. 少なくとも1つの前記表面が生物学的材料の表面である、請求項1～3のいずれかに記載の組成物。

6. 少なくとも1つの前記表面が、生物学的バリアー層に浸透する、医学用デバイス、医学用インプラントまたは外因性材料の表面である、請求項1～3のいずれかに記載の組成物。

7. 前記第1溶液が重合可能材料をさらに含有する、請求項1～3のいずれかに記載の組成物。

8. 前記開始剤の少なくとも1つが金属イオンである、請求項4に記載の組成物。

9. 前記開始剤の少なくとも1つが光開始剤である、請求項1～4のいずれかに記載の組成物。

10. 前記コーティングが生物学的活性材料をさらに含有する、請求項1～4のいずれかに記載の組成物。

11. 前記生物学的活性材料が、タンパク質、ペプチド、有機合成分子、無機化合物、天然抽出物、核酸、脂質、ステロイド、炭水化物、およびこれらの組合せからなる群より選択される、請求項10に記載の組成物。

12. 前記コーティングが1つより多くの表面間に結合を形成する、請求項1～4のいずれかに記載の組成物。

13. 前記コーティングがゲルを形成する、請求項1～4のいずれかに記載の組成物。

14. 前記重合可能材料が、1分子当たり、少なくとも1つのフリーラジカル重合可能基を含む、請求項1～4のいずれかに記載の組成物。

15. 少なくとも1つの表面が、経皮カテーテル、経皮カニューレ、尿カテーテル、経皮電気ワイヤ（経皮電気リカルワイヤ）、オストミー器具、表面電極

およびインプラント電極、ペースメーカー、除細動器、ならびに組織増殖（tissue augmentation）からなる群より選択されるデバイスの表面から選択される、請求項6に記載の組成物。

16. 前記第1溶液中の重合可能材料の濃度が、前記第2溶液中の重合可能材料の濃度より高い、請求項7に記載の組成物。

17. 1つ以上の表面上に接着性コーティングを形成する方法であって、該表面に重合開始剤を付与する工程、開始剤を組込む様式で重合可能材料を添加する工程、および1つ以上の表面上で該材料を重合する工程、を包含する、方法。

18. 前記重合可能材料が光重合可能なポリマー溶液である、請求項17に記載の方法。

19. 前記表面が組織または細胞である、請求項17に記載の方法。

20. 前記表面が、患者へのインプラント用のデバイスまたは補綴の部分である

、請求項17に記載の方法。

21. 前記接着されるべき2つの組織表面が重合開始剤と接触し、重合可能材料が片面または両面に付与され、該表面が並列し、そして該重合可能材料が重合される、請求項19に記載の方法。

22. 重合開始剤が前記組織表面に付与され、そして重合可能材料が付与され、そして他の組織が重合可能材料と接触することなく重合される、請求項19に記載の方法。

23. 前記コーティングがゲルを形成する、請求項17に記載の方法。

24. 前記重合可能材料が、付加重合可能な化合物である、請求項17に記載の方法。

25. 前記重合可能材料が水溶性モノマーである、請求項17に記載の方法。

26. 前記コーティングが生分解性である、請求項17に記載の方法。

27. 前記コーティングが生物学的活性材料を含む、請求項17に記載の方法。

28. 前記生物学的活性物質が、タンパク質、ペプチド、有機成分分子、無機化合物、天然抽出物、核酸、脂質、ステロイド、炭水化物、およびこれらの組合せからなる群より選択される、請求項27に記載の方法。

29. 以下の工程を包含する、空気を含む体液の漏れを低減させるためのプロセス：

組織表面領域に重合開始剤を付与する工程、

生分解性で、生体適合性で、重合可能なモノマーを含有する溶液を、開始剤を組込む様式で、前記開始剤をコーティングした表面に付与する工程、および

該モノマーを重合して該領域をシールし、そして該領域を通過する体液の漏れを低減させる工程。

30. 前記流体（流体）が、血液、血漿、空気、尿、腸含有物、脳髄液、涙、および粘液からなる群より選択される、請求項29に記載のプロセス。

31. 前記流体が空気である、請求項30に記載のプロセス。

32. 前記身体領域が気道の部分である、請求項30に記載のプロセス。

33. 前記身体領域が肺である、請求項32に記載のプロセス。

34. 前記ポリマーが光重合可能であり、そして前記開始剤が光開始剤である、請求項29に記載のプロセス。

35. 前記光開始剤がエオシンである、請求項34に記載のプロセス。

36. 前記処置されるべき領域が光開始剤でコーティングされ、そして前記重合可能モノマーが光開始剤を含有する溶液に付与される、請求項29に記載のプロセス。

37. 前記材料が重合される場合、前記組織表面が互いに接着される2つの組織層の間の表面である、請求項29に記載のプロセス。

38. 前記組織層が、髄膜、身体の滑膜空間、腹膜、心膜、腱および関節の滑膜、腎囊および他の漿膜、ならびに真皮および表皮からなる群より選択される、請求項37に記載のプロセス。

39. 前記溶液が、前記組織に放出するための生物学的活性材料をさらに含有する、請求項32に記載のプロセス。

40. 前記生物学的活性物質が、タンパク質、ペプチド、有機成分分子、無機化合物、天然抽出物、核酸、脂質、ステロイド、炭水化物、およびこれらの組合せからなる群より選択される、請求項39に記載のプロセス。

41. 前記身体領域が、吻合、縫合、ステープル、穿刺、切開、裂傷、および組織の付着から選択される、請求項37に記載のプロセス。

42. 前記第1ポリマーコーティング層上にさらなるポリマー層を付与する工程をさらに包含する、請求項29に記載のプロセスであって、ここで、該第1層を

調製するために使用される前記溶液中の前記重合可能材料の濃度が、該さらなる層を調製するために使用される溶液中の重合可能材料の濃度より高い、プロセス。

43. デバイス使用者によって作動可能な近位部分および組織表面をアドレスするためのアプリケーション出口を有する遠位部分を備える、医学的セッティングにおいて組織表面に流体を分配するためのデバイスであって、

該デバイスが、該組織表面に分配されるべき流体を受容するための少なくとも2つのチャンバーおよび各チャンバーを該デバイスの該遠位部分でアプリケーション

一出口に接続する導管、該近位部分でトリガーに作動可能に連結し得、該第1チャンバーから該組織表面への流体の分配を活性化する第1分配メカニズム、ならびに該近位部分でトリガーに作動可能に連結し得、該第2チャンバーから該組織表面への流体の分配を活性化する第2分配メカニズムを含み、ここで、トリガーにかかる力が、直接、チャンバーから流体を分配する力を与える、ことを特徴とする、デバイス。

44. デバイス使用者によって作動可能な近位部分および組織表面をアドレスするためのアプリケーション出口を有する遠位部分を備える、医学的セッティングにおいて組織表面に流体を分配するためのデバイスであって、

該デバイスが、該組織表面に分配されるべき流体を受容するための少なくとも2つのチャンバーおよび各チャンバーを該デバイスの該遠位部分でアプリケーション出口に接続する導管、該近位部分でトリガーに作動可能に連結し得、該第1チャンバーから該組織表面への流体の分配を活性化する第1分配メカニズム、ならびに該近位部分でトリガーに作動可能に連結し得、該第2チャンバーから該組織表面への流体の分配を活性化する第2分配メカニズム、ならびに該遠位部分に該組織表面で該流体に光を付与するための光学エミッターを含む、ことを特徴とする、デバイス。

45. デバイス使用者によって作動可能な近位部分および組織表面をアドレスするためのアプリケーション出口を有する遠位部分を備える、医学的セッティングに

おいて組織表面に流体を分配するためのデバイスであって、

該デバイスが、該組織表面に分配されるべき流体を受容するための少なくとも2つのチャンバーおよび各チャンバーを該デバイスの該遠位部分でアプリケーション出口に接続する導管、該近位部分でトリガーに作動可能に連結し得、該第1チャンバーから該組織表面への流体の分配を活性化する第1分配メカニズム、ならびに該近位部分でトリガーに作動可能に連結し得、該第2チャンバーから該組織表面への流体の分配を活性化する第2分配メカニズム、ならびに該近位部分において該デバイスの使用者によって作動可能で、該第1分配メカニズムに該トリガーを作動可能に連結する第1部分と第2分配メカニズムに該トリガーを作動可能

に連結する第2部分との間でスイッチ可能な分配スイッチを含む、ことを特徴とする、デバイス。

46. 前記デバイスが、該デバイスの遠位部分で第1チャンバーと第1アプリケーション出口とを接続する第1導管、および該デバイスの遠位部分で第2チャンバーと第2アプリケーション出口とを接続する第2導管を含むことを特徴とする、請求項43～45のいずれかに記載のデバイス。

47. 前記チャンバーがそれぞれ、該チャンバー内に挿入可能な、流体の別々の容器を受容するように適応し、各容器が、流体が漏れない様式で、アプリケーション出口に接続する流体導管に連結可能な容器流体出口を有する、ことを特徴とする、請求項43～45のいずれかに記載のデバイス。

48. 前記デバイスが、チャンバーからの流体の分配を活性化する、第1および第2分配メカニズムを含み、各分配メカニズムがラチェットを含む、ことを特徴とする、請求項43～45のいずれかに記載のデバイス。

49. 前記光学エミッターが、前記デバイスの遠位領域にて光源であるか、または光ファイバーもしくは光ガイドを介して光源に接続するか、または絞られた遮隔光線である、ことを特徴とする、請求項44に記載のデバイス。

50. 前記デバイスが、前記近位部分にて、使用者が前記光エミッターのスイッチを入れたり切ったりするための作動が可能な光学スイッチを含む、ことを特徴とする、請求項44に記載のデバイス。

51. 前記光学エミッターが、前記デバイスの近位領域を通る光ファイバーを介して、光源に接続する、ことを特徴とする、請求項44に記載のデバイス。

52. 前記チャンバーがそれぞれ、前記アプリケーション出口に各チャンバーを接続する前記導管の流体漏れしないシールに接続可能なシリンジを受容するために適応する、ことを特徴とする、請求項43～45のいずれかに記載のデバイス。

53. 前記デバイスが、前記近位部分でトリガーに作動可能に連結し得、前記第1チャンバー内に挿入可能なシリンジのアランジャーのドライバーを含む第1分配メカニズム、および前記近位部分でトリガーに作動可能に連結し得、前記第2チャンバー内に挿入可能なシリンジのアランジャーのドライバーを含む第2分配



メカニズムを含む、ことを特徴とする、請求項52に記載のデバイス。

54. 前記デバイスが、光学スイッチ、前記第1および第2分配メカニズムに作動可能に連結し得るトリガー、ならびに該第1分配メカニズムに該トリガーを作動可能に接続する第1部分と該第2分配メカニズムに該トリガーを作動可能に接続する第2部分との間で動作可能な分配スイッチを含む携帯用のデバイスであり、該光学スイッチ、トリガー、および分配スイッチはそれぞれ、使用者が該デバイスを持つ片手で操作し得る、ことを特徴とする、請求項43〜45のいずれかに記載のデバイス。

55. 前記デバイスが、ハンドル、前記トリガー、および前記分配メカニズムを有する第1ユニット、ならびに前記チャンバーを含み、該第1ユニットに取り付け可能で、かつ第1ユニットから取り外し可能な第2ユニットを含む、ことを特

徴とする、請求項43〜45のいずれかに記載のデバイス。

56. 前記デバイスが、組織表面上でアプリケーション出口から分配される流体を広げるための広げる部材を含む、ことを特徴とする、請求項43〜45のいずれかに記載のデバイス。

57. 前記デバイスが、前記分配スイッチに作動可能に連結し、前記第1および第2分配メカニズムに関する分配スイッチのセッティングを該デバイスの使用者に視覚的に示すディスプレイを含む、ことを特徴とする、請求項43〜45のいずれかに記載のデバイス。

58. 組織表面および流体出口に分配されるべき流体を収容するための貯蔵部を備えるデバイスへのアタッチメントにより医学的セッティングに使用するための分配アダプターであって、該アダプターが、該デバイスに対して固定可能で、かつ取り外し可能であり、そして流体が漏れない様式で、該デバイスの流体出口に接続可能な近位端部を有する導管、アダプター流体出口を規定する遠位端部、および該遠位端部において、該アダプター流体出口から該組織表面上に分配された分配流体を広げるように適応する広げる部材を含む、ことを特徴とする、分配アダプター。

59. 前記アダプターがシリンジの流体出口に固定可能であることを特徴とする

、請求項58に記載の分配アダプター。

60. 前記アダプターが、前記デバイスを収容するための不透明チャンバーを含む第2分配アダプターを介して組織表面に分配されるべき流体を収容する貯蔵部、流体が漏れない様式で、該デバイスの流体出口に接続可能な近位端部を有する不透明導管、および流体が漏れない様式で、該分配アダプターに接続可能な遠位端部を備える、該デバイスに接続可能である、ことを特徴とする、請求項58または59に記載の分配アダプター。

61. 組織表面およびアプリケーション出口に分配されるべき流体を収容するための貯蔵部を備えるデバイスへのアタッチメントにより医学的セッティングに使用するための分配アダプターであって、該アダプターが、該デバイスを収容するための不透明チャンバー、流体が漏れない様式で、該デバイスの該流体出口に接続可能な近位端部を有する不透明導管、およびアダプター流体出口を規定する遠位端部を含む、ことを特徴とする、分配アダプター。

62. 前記アダプターが該アダプター流体出口に結び付く広げる部材を含むことを特徴とする、請求項61に記載の分配アダプター。

63. 前記アダプターが、前記アダプター流体出口に固定可能で、かつそこから取り外し可能な第2アダプターを含み、そして流体が漏れない様式で、該アダプター流体出口に接続可能な近位端部を有する導管、流体出口を規定する遠位端部、および該遠位端部で該流体出口から前記組織表面上に分配される流体を広げるように適応させる広げる部材を含む、ことを特徴とする、請求項61または62に記載の分配アダプター。

64. 前記コーティングがヒドロゲルを形成する、請求項23に記載の方法。

65. 前記溶液の少なくとも1つが水溶液である、請求項1または3に記載の組成物。

66. 少なくとも1つの前記溶液が約10重量%と90重量%との間の水を含有する、請求項65に記載の組成物。

67. 少なくとも1つの前記溶液が約70重量%と80重量%の水を含有する、請求項66に記載の組成物。

68. 前記溶液が生体適合性である、請求項1、3または64のいずれかに記載の組成物。

69. 前記重合可能材料のポリマーが生分解性である、請求項1、3または64のいずれかに記載の組成物。

70. 生体に適用するためのデバイスと組合わされた、請求項1〜3または64のいずれかに記載の組成物。

71. 心臓血管手術、胸部手術、全身手術、形成手術、耳鼻咽喉科学的手術、眼科手術 (ophthalmological)、整形外科手術、婦人科手術、および泌尿器科手術からなる群より選択される外科手術手順における、請求項1〜3または64のいずれかに記載の組成物の使用。

72. 心臓血管手術、胸部手術、全身手術、形成手術、耳鼻咽喉科学的手術、眼科手術、整形外科手術、婦人科手術、および泌尿器科手術からなる群より選択される外科手術手順における、請求項43〜63のいずれかに記載のデバイスの使用。

73. 前記第2溶液中の開始剤が光開始剤である、請求項4に記載の組成物。

74. 前記レドックススペースのフリーラジカル生成システムが過酸素化合物を含む、請求項4に記載の組成物。

75. 前記金属イオンが遷移金属イオン、ランタニドイオンまたはアクチニドイオンである、請求項8に記載の組成物。

76. 前記金属イオンが、電荷の1つの違いのみによって分離される少なくとも2つの状態を有する、請求項8に記載の組成物。

77. 前記金属イオンが、Fe(III)、Fe(II)、Cu(II)、Cu(I)、Ce(IV)、Ce(III)、Co(III)、Co(II)；バナジン酸(V)または(IV)、過マンガン酸、Mn(III)およびMn(II)からなる群より選択される、請求項8に記載の組成物。

78. 前記レドックススペースのフリーラジカル生成システムが有機カルボン酸をさらに含有する、請求項8に記載の組成物。

## 【発明の詳細な説明】

ゲルの基材への改善された接着性のための

下塗り用のレドックスおよび光開始剤システム

## 発明の背景

本発明は、表面（特に、組織表面）へのポリマーゲルの接着性を改善するための方法および組成物；このような組成物およびゲルを付与するためのデバイス；ならびに治療成果のためにゲルを用いて表面をシールする一般方法に関する。

局所的に重合するゲルは、いくつかの医学的条件に対するバリアーおよび薬物送達デバイスとして使用されてきた。形成したゲルの組織への接着性は特に外科手術条件下で問題であり得る。外科条件下では、処置されるべき組織表面は代表的には湿っており、そしてさらに血液、粘液または他の分泌物で覆われ得る。Hubbellおよび共同研究者は、組織表面に接触する光重合性ゲルに関して2つの方法を記述している。米国特許第5,410,016号（本明細書中で参考として援用される）では、生分解性マクロマーを組織に付与し、その後光重合によってゲルを形成させることが記載される。ゲルを光重合する2つの方法が記載される。「バルク」重合では、適切な光開始剤および補助試薬が、ゲル化するマクロマー溶液に溶解または分散される。光の付与時に、全溶液体積が架橋し、局所的バリアーまたは薬物貯蔵所として作用するゲルを形成する。これらのゲルは、大部分の表面（単に湿っている組織表面を含む）に対し、実質的な接着性を有する。しかし、マクロマー/開始剤溶液が付与された場合に、流体の混合層が表面上に存在すれば、ゲル形成後、ゲルはその表面から脱離（delaminate）し得る。

米国特許出願番号第08/024,657（本明細書中に参考として援用する）においてもまた記載されるように、表面上でのゲル層形成のもう1つの方法は、「界面」方法と呼ばれる。この方法では、コーティングされるべき表面は、表面の吸着または吸収する光開始剤で処理される。過剰の、未吸収の光開始剤を洗浄した後、この表面に、重合可能なマクロマー溶液が付与される。光に曝した時、重合が表面で開始し、そして、この溶液中の外側へ、光重合開始剤生成ラジカルが、その

寿命の間に拡散する極限まで進行する。約500マイクロメートル（ミクロン）ま

でのコーティング厚さが、通常得られる。これらは、事実上組織表面から「成長」するので、このようなゲル層は、困難な条件下で組織表面に対する優れた接着性を有する（表面に接着する流体の薄層の存在を含む）。このような界面ゲルの極限の厚さは、いくつかの環境において望ましいが、例えば、薬物送達、または組織表面とその周囲との間に有効なバリアーを形成することのために使用するためには、実質的に500ミクロンより厚いゲルが必要とされる場合に主な極限が示される。

Hubbellら（WO 93/17669）およびSawhneyら（*J. Biomed. Mats. Res.*, 28, 831-838, 1994）により記載される光重合可能なゲルに加え、薬物送達貯蔵所またはバリアーを表面に形成するためのシステムは、Dunnらによる米国特許第4,938,763号、Cohnらによる米国特許第5,100,992号および同第4,826,945号、De Lucaらによる米国特許第4,741,872号および同第5,160,745号ならびにNowinskiらによる米国特許第4,511,478号に記載されるポリマーを含む。予備形成されたバリアー材料の使用（例えば、Goretex<sup>TM</sup>膜（W. L. Gore））は、この文献に記載されている。

これらの材料は全て組織および他の基材への付与に適切であるが、多くの場合には接着性は制限されるか、または予備形成されたバリアー材料の場合には、接着性は実質的には存在しない。

従って、本発明の目的は、組織表面および他の基材へのポリマー材料の接着性を増強するための方法および組成物を提供することである。

本発明のさらなる目的は、組織表面または他の基材に「つなぎ」得るポリマー材料の厚さを増加させるための方法および組成物を提供することである。

本発明のさらなる目的は、組織および他の表面上でのゲル形成のための改善された開始剤システムを提供することである。

本発明のさらなる目的は、組織のシールおよびコーティングのための改善された方法および新しい医学的処置を提供することである。

本発明のさらなる目的は、これらの操作を行うために適切なデバイスを提供する。

## 発明の要旨

付与される表面に対して高度に接着性である、改善されたバリアー、コーティングまたは薬物送達システムが、バリアーを作製する方法と共に開示される。好ましい実施態様では、組織は光開始剤で染色され、次いで、規定量の同じまたは異なる光開始剤と組合わせた、ポリマー溶液またはゲルが組織に付与される。光に曝露したとき、得られるシステムは表面で重合し、優れた接着性を与え、そしてまた、照射された体積の至る所にゲルを形成する。従って、任意の厚さのゲルバリアーまたはコーティングが、界面での高い接着性を維持しながら、表面に付与され得る。このプロセスは、本明細書中では「下塗り」という。重合可能なバリアー材料は、流体の漏れに対して、組織表面および結合をシールするために非常に有用である。以下に記載される例では、流体は、空気および血液であるが、この原理は他の流体（陽含有物（内容物）、尿、胆汁、脳髄液、硝子体液および房水、ならびに生体内での移動が含まれねばならない他の流体）にもまた適用可能である。

別の実施態様では、「下塗り」は、予備形成されたバリアーまたはコーティングを組織または他の表面に確実に接着するために、あるいは、組織表面を互いに接着するために使用され得る。第1表面および予備形成されたバリアーまたはコーティング、あるいは他の表面は、開始剤で予備染色され、そして開始剤を含む重合可能モノマーコーティング開始剤の薄層は、これらの間に配置される。強力な接着性は、モノマーの重合時に、これらの2つの表面間に得られる。同様の様式で、傷の補修および吻合形成時に、組織表面は互いに接着され得る。

下塗り方法は、任意の重合様式に対して適切である。光重合に特に有効であるが、化学的重合または熱重合もまたこの方法によって達成され得る。さらに、光重合の促進は、このシステムに適切なレドックス開始剤成分を添加することによって達成され、光制御され化学的に促進された重合反応の新しい形態を提供し得、特に血液の存在下で有効である。

1つの実施態様によれば、本発明は、流体を医学的セッティングの組織表面に分配するためのデバイスを提供し、これは、デバイスの使用者によって作動可能

な近位部分と組織表面をアドレスするためのアプリケーション出口を有する遠位部分とを有する。上記デバイスは、組織表面に分配されるべき流体を受容するための少なくとも2つのチャンバーと、デバイスの遠位端部分にて、各チャンバーとアプリケーション出口とを連結する導管とを含むことを特徴とする。上記デバイスはまた、組織表面で流体に光を付与するために、遠位端部分に光学エミッターを含む。

別の実施態様によれば、本発明は、上記のように組織表面に流体を分配するためのデバイスを提供し、これは、組織表面に分配されるべき流体を受容するための少なくとも2つのチャンバーおよびデバイスの遠位端部分にて、各チャンバーとアプリケーション出口を連結する導管、近位部分でトリガーに作動可能に連結し得、第1チャンバーから組織表面への流体の分配を活性化する第1分配メカニズム、ならびに近位部分でトリガーに作動可能に連結し得、第2チャンバーから組織表面への流体の分配を活性化する第2分配メカニズム、を含むことを特徴とする。

別の実施態様によれば、本発明は、医学的セッティングに使用するための分配アダプターを提供する。上記アダプターは、組織表面に分配されるべき流体を受容するための貯蔵部と流体出口とを備えるデバイスへのアタッチメントによって作動し、そして、これは、デバイスに固定可能でかつそれから取り外し可能であり、そして流体が漏れない様式でデバイスの流体出口に接続可能な近位端部を有する導管、アダプター流体出口を規定する遠位端部、および遠位端部にて、組織表面上でアダプター流体出口から分配された流体を広げるために連応される広げる部材を含むことを特徴とする。

本発明はまた、組織表面に分配されるべき流体を受容するための貯蔵部と流体出口とを備えるデバイスへのアタッチメントによる医学的セッティングに使用するための分配アダプターを提供する。この分配アダプターは、デバイスを収容するための不透明チャンバー、デバイスの流体出口に流体が漏れない様式で接続可能な近位端部を備える不透明導管、およびアダプター流体出口を規定する遠位端部、を備えることを特徴とする。

図面の簡単な説明

図1aおよび1bは、付与（塗布）デバイスの2流体-1分配機バージョンの模式図である。ここで、図1aは、縦方向断面模式図であり、図1bは、このデバイスの近位端部から見た図である。

図2は、送達デバイスのもう1つの実施態様の模式図である。

図3は、種々の製剤の、組織に対する相対的な接着性に関する、より高いスコアがより乏しい接着性を示すスケールに基づくグラフである。

図4は、別の実施態様に従う分配機（ディスペンサー）の模式図である。

図5は、アセンブリ上部が分離した、図4に例示される分配機の断面図である。

図6は、図4の面6-6に沿った断面図である。

図7は、図4に例示されるデバイスの正面図である。

図8は、図4の線8-8に沿った部分断面図である。

図9は、本発明の別の実施態様に従う分配機装置を模式的に示す。

図10は、組立て時の図9の装置を模式的に示す。

図11は、光ワンド（light wand）をつないだ、図10に例示されるデバイスの使用を、模式的に示す。

#### 発明の詳細な説明

本明細書に記載されるように、吸収層を形成するために、1つ以上の開始剤が表面に付与される。本明細書中で使用される「吸収される」は、「吸収される」および「吸着される」の両方を包含する。次いで、重合可能分子の溶液（本明細書では、「モノマー」といわれる）が付与される。

#### 方法

本明細書に記載される方法にはいくつかの実施態様がある。

その最もシンプルな実施態様では、開始剤システム中の、1つ以上の開始剤または成分は、表面に直接付与され、そして未吸収の過剰物質は、必要に応じて洗浄または吸い取りにより除去される。開始剤溶液は、1つ以上の重合可能なモノマー、および他の有用な製剤成分（促進剤、共開始剤（co-initiator）、増感剤およびモノマーを含む）をさらに含有してもよい。次いで、開始剤システムの



1つ以上の開始剤または成分（これらは、第1工程で吸収されたものと同じであっても、異なってもよい）と組み合わせた重合可能なモノマーを含有する液体が付与される。自己重合（self-polymerizing）しない場合、次いで、このシステムを刺激（例えば、適切な波長の光の付与により）して、重合させる。

下塗り工程およびモノマー付与工程はまた、組合わせ得る。例えば、モノマー付加前に過剰の開始剤を除去しない場合、続くモノマー付与によって、モノマー層中への開始剤の混合物を与える。同様に、モノマー層が表面に高親和性の開始剤を含有する場合、開始剤含有モノマー層を付与し、そして表面へ開始剤を優先的に吸収させるための適切な時間を置き、同じ効果を達成することが可能である。

これらの方法は全て、「開始組込み様式」でのモノマー付与（任意の付与および混合（その結果、開始剤の吸収層と開始剤を組込むモノマー層との両方がコーティングされるべき表面に存在する）を含む）としてまとめて記述され得る。

開始剤は、化学的、光化学的、またはそれらの組合せであり得る。非光化学システムを用いる場合、溶液の2部分（two-part）中（すなわち、下塗り層およびコーティング層）に、還元成分および酸化成分が存在してもよい。

あるいは、2工程プロセスを使用し、組織上にポリマー（特に、生体吸収可能なヒドロゲル）を形成し得る。第1工程では、オレフィン性（例えば、アクリル）または他の官能性モノマーの重合のために、組織は開始剤または開始剤システムの1部分を用い、必要に応じて下塗り溶液中のモノマーを用いて処理される。これは、活性化された組織表面を提供する。第2工程では、モノマーと、もし適切であれば、開始剤システムの残りとを共に、活性化された組織と接触させて配置し、組織上で重合させる。このようなシステムの1例は、一方の部分中の過酸素（peroxygen）化合物と、別の部分中の反応性イオン（例えば、遷移金属）との組合せである。

この自発的重合プロセスは、別のエネルギー供給源の使用を必要としない。さらに、重合プロセスは、部分1が部分2と接触する場合に開始されるので、重合の開始による、「ポットライフ」問題が存在しない。所望ならば、部分1または部分2は、染料またはヒドロゲルコーティングを視覚化するための他の手段を含

有し得る。

この方法に使用し得るシステムの1つの例は、自発的に「接触する」開始剤システム（例えば、2部分の「アクリル構造接着剤」として見出されたもの）である。しかし、本明細書中に記載されるように使用される材料の全成分は、生体適合性および組織上での自発的重合の能力を示さねばならない。この目的でのトリブチルボランの使用を本明細書で例示する。これらのシステムは、組織（特に、光化学システムの到達または保持が困難な領域）へのゲルの送達を著しくシンプルにする。この送達システムは、非常によりシンプルであり得る。さらに、2部分の化学的システム（例えば、レドックスシステム、特に、過酸素に基づくもの）は、光化学システムでの硬化を化学的に増強するために使用し得、それによって、血液のような着色した不純物を克服するために、光化学システムの制御と化学的システムの能力とを組み合わせることが見出されている。

#### 組成物

##### モノマー

重合して表面コーティングを形成し得る任意のモノマーが使用され得る。モノマーは、アクリル酸または酢酸ビニルのような小さい分子であり得るか、またはアクリレートキャップ化ポリエチレングリコール（PEG-ジアクリレート）のような重合可能な基を含むより大きい分子であり得るか、あるいはエチレン性不飽和基を含む他のポリマー（例えば、Dunnらの米国特許第4,938,763号、Cohnらの米国特許第5,100,992号および同第4,826,945号、De Lucaらの米国特許第4,741,872号および同第5,160,745号、またはHubbellらの米国特許第5,410,016号のポリマー）であり得る。重合性以外のモノマーの性質は、当該分野で公知である原理を用いて、用途に従って選択される。特定の適用のための重合可能なコーティング材料の処方に関する広範囲にわたる文献がある；これらの処方は、本明細書に記載の改善された接着促進重合システムを、ほとんど実驗することなく用いるために、容易に適用され得る。

組織、細胞、医学デバイス、およびカプセルのコーティング、薬物送達のための、または機械的バリアもしくは支持体としてのインプラントの形成、ならびに

他の生物学的に関連する用途の特定の適用領域において、コーティング材料は一

般的に、生体適合性でかつ毒性がないことを必要とする。全ての生物学的に関連する用途について、外部的にコーティングされた非生物物質については最終状態において、そして内部的に適用された材料については、全ての段階において、毒性は低いかまたは存在してはならない。生物学的に関連する用途の意味における生体適合性とは、インプラントまたはコーティングに対して、深刻であり、長期間 (long-lived) であり、または上昇する生物学的応答の刺激が存在しないことであり、そして、それは、本質的に全ての外的物体を生存している生物内にインプラントすることに関連する穏やかで一時的な炎症と識別される。

モノマー溶液は、有害または毒性である溶媒を含んではならない。好ましくは、モノマーは実質的に水に可溶であり、緩衝化された等張性生理食塩水のような生理学的に適合性の溶液におけるその適用を可能にする。水溶性コーティングは、薄いフィルムを形成し得るが、より好ましくは、制御された厚さを有する3次元ゲルを形成する。

身体から回収する必要がないように、形成されたコーティングが生分解性であるインプラントを含む場合は、特に好ましい。この意味において、生分解性とは、生組織において通常存在する条件下で、インプラントの代謝または排泄される小さい分子への予測可能な分解である。

好ましいモノマーは、Hubbellらの米国特許第5,410,016号（その教示は、本明細書中で援用される）に記載される、光重合性、生分解性、水溶性のマクロマーである。これらのモノマーは、少なくとも1つの分解性領域によって分離される少なくとも2つの重合可能な基を有することで特徴付けられる。水中で重合する場合、それらは、自己分解により除去されるまで存続する粘着性ゲルを形成する。最も好ましい実施態様では、マクロマーは、水溶性かつ生分解性であるポリマー（例えば、ポリアルキレンオキシドポリエチレングリコール）のコアを伴って形成され、ヒドロキシ酸（例えば、乳酸）が両側に位置し、それにアクリレート基を結合させる。好ましいモノマーはまた、生分解性、生体適合性、および無毒性であることに加えて、重合または硬化の後に少なくともいくらかの弾性を有す

る。弾性または繰返し可能な可延伸性は、しばしば、低い弾性率を有するポリマーにより示される。脆いポリマー（シアノアクリレート重合により形成されるポ

リマーを含む）は、一般に、生物学的軟組織との接触において効果的ではない。

より長い架橋間の距離を有するモノマーは、一般的に、より柔らかく、より適合性（compliant）であり、そしてより弾性的であることが測定されている。従って、Hubbellらのポリマーにおいては、水溶性セグメント（例えば、ポリエチレングリコール）の長さの増大は、より弾性的なゲルを生じる傾向があり、そしてこれらは、（特に延伸下で）より良好に接着する傾向がある（例えば、肺に適用した場合）。3,000~100,000の範囲は有用であるが、分子量が10,000~35,000のポリエチレングリコールの範囲がこのような適用に好ましい。

以下の議論および実施例において、マクロマーとも呼ばれるこの種のモノマーは、しばしば形態xxKZnのコードで表される。「xxK」は、骨格ポリマーの分子量を表し、他に記載されない限り、数千グルトンのポリエチレングリコールである。Zは、生分解性の結合を表し、ここで、Lは乳酸を表し、Gはグリコール酸を表し、Cはカプロラクトンを表し、そしてTMCはトリメチレンカーボネートを表す。Nは、ブロック中の分解可能な基の平均数である。分子は、他に記載されない限り、アクリル酸基で終結する；これはまた、接尾語A2で示されることもある。

#### 開始剤

用語「開始剤」は、広い意味で本明細書中で使用され、適切な条件下でモノマーの重合をもたらす組成物である。開始のための材料は、光開始剤、化学的開始剤、熱開始剤、光増感剤、共触媒、連鎖移動剤、およびラジカル移動剤であり得る。当該分野で公知の全ての開始剤が、潜在的に、下塗り（priming）技術の実施に適切である。開始剤の重要な性質は、開始剤の非存在下では、重合は有用な速度で進行しないということである。

「下塗り」開始剤は、コーティングされるべき表面に十分に接着して、適用されるべき特定のモノマーを用いる反応開始の局所的源（source）を提供しなければ

ばならない。開始剤はまた、生物学的に関連する適用に使用する場合、少なくとも適用される量において、毒性であってはならない。開始剤は、好ましくは光開始剤である。光開始剤を議論する場合、光増感剤と光開始剤とが区別され得る。前者は、放射線を効果的に吸収するが、励起が有効な開始剤またはキャリアに遷

移しない限り、重合を十分に開始しない。本明細書中で言及される光開始剤は、他に記載されない限り、光増感剤および光開始剤の両方を含む。

光開始剤は、付加重合、および特に、ビニルベースおよびアクリルベースのモノマーのようなエチレン性不飽和化合物の硬化に対し、重要な硬化機構を提供する。当該分野で見出される任意の光開始剤が、それらを特定の表面に接着する場合に適切であり得る。重合を開始するのに使用され得る光酸化性および光還元性色素の例は、アクリジン色素（例えば、アクリブラリン）；チアジン色素（例えば、チオニン）；キサンチン色素（例えば、ローズベンガル）；およびフェナジン色素（例えば、メチレンブルー）が挙げられる。他の開始剤には、カンファーキノンおよびアセトフェノンの誘導体が挙げられる。光開始は、本発明のコーティングおよび接着剤を重合するのに好ましい方法である。

光開始剤の選択は、光重合可能な領域に大きく依存する。例えば、マクロマーが少なくとも1つの炭素-炭素の二重結合を含む場合、色素による光吸収は、色素を三重項状態に導き、三重項状態は、続いてアミンと反応して、重合を開始するフリーラジカルを形成する。他の機構においては、開始剤は、反応を開始するラジカル含有フラグメントに分裂する。これらの材料との使用に好ましい色素には、エオシン色素、および例えば2,2-ジメチル-2-フェニルアセトフェノン、2-メトキシ-2-フェニルアセトフェノン、Darocur<sup>®</sup>2959、Irgacure<sup>®</sup>651およびカンファーキノンの開始剤が挙げられる。このような開始剤を用いて、コポリマーは、例えば、長波長の紫外線または約514nmの光により、インサイチュで重合され得る。

生物学的使用に好ましい光開始剤は、エオシンYであり、これはほとんどの組織に強く吸収され、そしてこれは有効な光開始剤である。

特定の開始剤の活性化に適切な光の波長を用いることは、光重合の分野におい

て公知である。特定の波長の光源またはバンドは周知である。

熱重合開始剤システムもまた使用され得る。37℃で不安定であり、そして生理学的温度でフリーラジカル重合を開始するシステムには、例えば、テトラメチルエチレンジアミンの存在または非存在下での過硫酸カリウム；トリエタノールアミンの存在または非存在下でのベンゾイルパーオキシド；および亜硫酸ナトリ

ウムの存在下での過硫酸アンモニウムが挙げられる。他の過酸化化合物には、*t*-ブチルパーオキシド、過酸化水素、およびクメンパーオキシドが挙げられる。下記のように、溶液中に金属イオン（特に、2価の鉄イオンのような遷移金属イオン）を含むことにより、レドックス重合の速度を顕著に促進させることが可能である。さらに下記に示されるように、レドックス触媒重合は非常に遅いが、溶液中に存在する光開始剤の刺激により顕著に速度を上げ得るので、触媒レドックス反応物が調製され得る。

開始剤のさらなるクラスは、水に感受性であり、水の存在下でラジカルを形成する化合物によって提供される。このような材料の例は、トリ-*n*-ブチルボランであり、その使用は以下に記載される。

#### レドックス開始剤

レドックス開始剤を含むシステムにおいて、金属イオンは、酸化剤または還元剤のいずれかであり得る。例えば、以下のいくつかの例では、2価の鉄イオンは、過酸化剤と組み合わせて重合を開始するために使用されるか、または重合システムの一部として使用される。この場合、2価の鉄イオンは還元剤として作用する。金属イオンが酸化剤として働く他のシステムが公知である。例えば、セリウムイオン（4価状態のセリウム）は、種々の有機基（カルボン酸およびウレタンを含む）と相互作用し得、電子を金属イオンに移し、そして開始ラジカルを有機基上に残留させる。ここで、金属イオンは酸化剤として作用する。いずれかの役割に潜在的に適切な金属イオンは、少なくとも2つの容易に到達し得る酸化状態を有する、遷移金属イオン、ランタニド、およびアクチニドのいずれかである。好ましい金属イオンは、ほんの1つの電荷の差により分けられる、少なくとも2つの状態を有する。これらの中で、最も一般的に使用されるのは、3価の鉄イオ

ン/2 価の鉄イオン；2 価の銅イオン/1 価の銅イオン；4 価のセリウムイオン/3 価のセリウムイオン；3 価のコバルトイオン/2 価のコバルトイオン；5 価のパナジウムイオン/4 価のパナジウムイオン；過マンガン酸イオン；および3 価のマンガンイオン/2 価のマンガンイオンである。

#### 共開始剤およびモノマー

光開始剤においてラジカル開始剤または共開始剤として当該分野で代表的に使用される任意の化合物が使用され得る。これらには、アミン（例えば、トリエタノールアミン、ならびに他のトリアルキルアミンおよびトリアルキロールアミン）のような共触媒または共開始剤；硫黄化合物；ヘテロ環（例えば、イミダゾール）；エノラート；有機金属；および他の化合物（例えば、N-フェニルグリシン）が挙げられる。

モノマーもまた、使用され得る。これらは、モノマーが以下の実施例1に示されるような高分子である場合に、特に有用である；この場合、任意のより小さいアクリレート、ビニル、またはアリル化合物が使用され得る。モノマーはまた、その大きい運動性により、またはラジカルを安定化させることにより、反応促進剤として作用し得る。特に関心を集めているのは、N-ビニルピロリドン、N-ビニルアセトアミド、N-ビニルイミダゾール、N-ビニルカプロラクタム、およびN-ビニルホルムアミドを含むN-ビニル化合物である。

#### 界面活性剤、安定剤、および可塑剤

他の化合物が、開始剤および/またはモノマー溶液に添加され得る。界面活性剤は、貯蔵の間または適用のために再構成された形態のいずれかで、任意の材料を安定化させるために含有され得る。同様に、早すぎる（premature）重合を防ぐ安定剤もまた含まれ得る；代表的には、これらは、キノン、ハイドロキノン、またはかさばった（hindered）フェノールである。可塑剤は、最終的なコーティングの機械的特性を制御するために含まれ得る。これらはまた、当該分野で周知であり、そしてグリコールおよびグリセロールのような小さい分子、ならびにポリエチレングリコールのような高分子を包含する。

#### 薬物

生物学的に活性である材料は、医学的処置の補助的なものとして（例えば、抗生物質）または処置の主な目的として（例えば、局所的に送達される遺伝子）、本明細書中に記載のコーティングのいずれかに包含され得る。種々の生物学的に

活性な材料が含まれ得、これにはヒアルロン酸のような受動的に機能する材料、および成長ホルモンのような活性薬剤が挙げられる。このような薬剤の一般的な化学的クラスの全てが包含され得る：タンパク質（酵素、成長因子、ホルモン、および抗体を含む）、ペプチド、有機化合物、無機化合物、天然抽出物、核酸、脂質およびステロイド、炭水化物、糖タンパク質、ならびにそれらの組み合わせ。

#### 処置されるべき表面

コーティングされるべき表面には、全ての種類の生物学的に関連する表面が包含される。特に、任意の組織または細胞の表面、ならびに体内または体液に接触して使用されるデバイスの表面が意図される。コーティングは、接着の粘性（tenacity）を改善するのに有効な量で、これらのいずれかの表面に適用され得る。さらに、この技術は、表面を互いに接着するのに使用され得る。例えば、生組織における傷は、この技術を用いて結合またはシールされ得るか、または予め形成された（preformed）医学的装置を組織に結合し得る。このような適用の例には、血管グラフトのようなグラフト；心臓弁、ペースメーカー、人工角膜のようなインプラント；および骨補強；穴をシールまたは再構成するのに使用されるメッシュのような支持材料；および他の組織-非組織界面が挙げられる。組織表面の特に重要なクラスは、脆いために縫合を十分に支持できないものである。接着コーティングは縫合線をシールし得、機械的応力に対して縫合領域を支持し得、または機械的応力が小さい場合には、完全に縫合と置き換えることができる。このような場合の例には、血管吻合、神経修復、角膜または満管管の修復、および肺、肝臓、腎臓、および脾臓の修復が挙げられる。

下塗り技術はまた、一般に、非組織表面上でも使用され得、ここで、有用な結合が類似または非類似物質間に形成され得、そして固体またはゲルのコーティングが、表面に固く接着する。特に、予め形成されたゲル、または他の脆い材料が



、この方法により支持材料に固く接着され得る。

本発明の下塗り技術は、任意の広範な表面をコーティングおよび/または互いに結合するのに使用され得るので、有利である。これらは、全ての生体表面、および医学デバイスの表面、インプラント、傷用包帯および他の身体に接触する人

工または天然の表面を包含する。これらは、以下から選択される少なくとも1つの表面を包含するが、これらに限定されない：気道の表面、髄膜、身体の滑膜腔、腹膜、心膜、腱および関節の滑膜、腎臓カプセルおよび他の臓膜、真皮および表皮、吻合部位、縫合部、ステープル、穿刺、切開部、裂傷、または組織の付着、尿管または尿道、腸、食道、膝蓋骨、腱または靭帯、骨または軟骨、胃、胆管、膀胱、動脈または静脈；および経皮カテーテルのようなデバイス（例えば、中心静脈カテーテル）、経皮カニューレ（例えば、心室補助デバイス）、尿管カテーテル、経皮電気トリカルワイヤ、オストミー装置、電極（表面およびインプラントされた）、ならびにペースメーカー、除細動器、および組織増大を包含するインプラントである。

#### 生物学的に活性な薬剤

生物学的に活性な物質が、ポリマー中に組み入れられ得る。有用な生物学的に活性な物質の例には、タンパク質（酵素、成長因子、ホルモン、および抗体を含む）、ペプチド、有機成分分子（抗生物質を含む、無機化合物、天然抽出物）、遺伝子を含む核酸、アンチセンスヌクレオチド、および三重らせん形成薬剤、脂質およびステロイド、炭水化物（ヒアルロン酸およびヘパリン、糖タンパク質）、ならびにそれらの組み合わせが挙げられる。

#### 処置の方法

一般に、コーティングまたはシール層を必要とする任意の医学的状態は、本明細書に記載の方法で処置され得、より良好な接着性を有するコーティングを生成し得る。以下の実施例において、肺組織は、この下塗り技術を用いて、手術の後の空気漏出に対してシールされる。同様に、傷はふさがれ得る；血液、薬液、尿、脳脊髄液、空気、粘液、涙、腸内容物または他の体液の漏れを止め得るか、または最少化し得る；バリアが手術後の癒着（骨盤および腹、心膜、脊髄および硬

膜、腱および腱鞘の癒着を包含する)を防ぐために適用され得る。この技術はまた、切開、すり傷、火傷、炎症、およびコーティングを身体の外表面に適用することを必要とする他の症状の修復または治療において、露出した皮膚を処置するのに

有用であり得る。この技術はまた、血管を含む中空器官の内面または外面のような身体の他の表面へのコーティングを適用するのに有用である。特に、血管または他の経路の再狭窄が処置され得る。この技術はまた、細胞を含有するマトリックスまたは細胞を、半月板または軟骨のような組織に付着させるために使用され得る。

#### 生物学的組織の一般的なシール

以下の実施例に示すように、重合の下塗り方法は、生物学的組織をシールして漏れを防ぐのに特に効果的である。しかし、実施例はまた、シールの程度が、光重合開始剤によって組織の下塗りを改善することなく、光重合可能なシステムを用いることで達成され得ることを示す。多くの材料(最も傑出して、シアノアクリレートおよびフィブリン糊を含む)を用いて、組織を信頼性よくシールする種々の試みがなされてきた。これらの先行技術はいずれも、完全に満足できるものではない。湿気への曝露により重合し、かつアミンにより促進され得るシアノアクリレートは、一度重合すると、非常に「堅い」。生物学的材料が任意に動くとき、それらはひび割れ、そしてその自己接着性および/またはその組織への接着性を失う傾向がある。フィブリン糊は、特に現在好ましい自己型 (autologous version) において、調整が困難であり得る;それらは、ゲル化または架橋するために酵素的手段または毒性の化学的手段を必要とする;そしてそれらは、天然の酵素によりすみやかに分解される。

身体におけるシールまたは結合材料の使用の範囲は非常に広く、そして毎年、数百万の使用の可能性を包含する。心臓血管の手術において、組織のシール材 (sealant) の使用には、血管縫合線からの出血;血管グラフト付着の支持;多孔性血管グラフトの前凝固 (preclotting) の増強;散在性の非特異的出血の止血;心臓動脈の吻合(特に、バイパス手術;心臓弁の置き換えの支持;中隔の欠陥を

修正するためのパッチのシール；胸骨切開後の出血；および動脈の閉塞（plugging）が挙げられる。集会的には、これらの手順は、年間100万～200万の割合で実施される。他の胸郭外科手術において、使用には、気管支胸腔瘻のシール、縦隔の出血の低減、食道吻合のシール、および肺のステープルまたは縫合線のシ

ールが挙げられる。神経外科手術において、使用には、硬膜の修復、微細血管の手術、および末梢神経の修復が挙げられる。一般的な外科手術において、使用には、腸吻合、肝臓の切除、胆管の修復、脾臓の手術、リンパ節切除、漿液腫および血腫の形成の低減、内視鏡がもたらす出血、トロカール切開の閉塞またはシール、および一般的な外傷の修復（特に緊急の手順において）が挙げられる。形成外科手術において、使用には、皮膚グラフト、火傷、焼痂の壊死組織切除、および眼瞼形成術（瞼の修復）が挙げられる。耳鼻咽喉科学（ENT）において、使用には、鼻の充填、耳小骨連鎖の再構築、声帯の再構築および鼻の修復が挙げられる。眼科学において、使用には、角膜の裂傷または潰瘍、および網膜剥離が挙げられる。整形外科手術においては、使用には、腱の修復、骨の修復（欠損の充填および半月板の修復を含む）が挙げられる。婦人科学/産科学においては、使用には、筋肉切断の処置、それに続く癒着性分解（adhesiolysis）、および癒着の防止が挙げられる。泌尿器科学においては、損傷した管路のシールおよび修復、ならびに部分的腎摘出後の処置が、可能性のある使用である。シールはまた、任意の種々の状況（特に、血友病患者の処置を含む）において散在性の出血を阻止するのに有用であり得る。歯科外科手術において、使用には、歯周病の処置および抜歯後の修復が挙げられる。切開の修復は、腹腔鏡または他の内視鏡的手順のためになされ、そして他の使用は、外科手術の目的でなされた他の切開の修復である。類似の使用は、獣医学的手順においてなされ得る。各場合において、適切な生物学的活性化化合物が、シールまたは結合材料に含まれ得る。

#### 塗布技術およびデバイス

下塗りおよびポリマー添加の両方は、コーティングされるべき表面上への材料の単なる滴下により達成され得る。これは、規模に依存して、シリンジ、ピペット、またはホースのような従来のデバイスを用いて達成され得る。より均一な塗

布は、アプリケーション(ブラシ、パッド、スポンジ、布など)、または展延デバイス(指、コーティングブレード、バルーンなど)、または上塗りデバイスを用いて得られ得る。さらに、これらを用いて表面を擦って下塗り剤またはモノマーの浸

透を改善し、または基材上で下塗り剤とモノマーとをインサイチュで混合し得る。大規模の塗布には、流体層を、ロールコーティング機、カーテンコーティング機、グラヴィアおよび逆グラヴィアデバイス、および当該技術分野で公知の任意のコーティングデバイスを含む大規模コーティング機械で塗布し得る。噴霧機は、任意の規模で、特に、低粘度下塗り剤または重合可能なモノマー層用に用いられ得る。

塗布技術およびデバイスは、シリンジから流体を塗布し、次いで指先端部で表面を擦ることなどのように、組み合わせられ得る。このような操作は、下塗り開始剤の滴を塗布する；これらをブラシで表面に擦り付ける；この操作を繰り返す；モノマー溶液を添加する；それを擦り付ける；そして最後に、光、熱、または過酸化物質ラジカルの運放出のような硬化手段の適用前または適用中にモノマーのさらなる層の塗布のように、繰り返され得る。

本明細書に記載される多くのコーティング技術、特に、光開始を用いてモノマーを硬化する好適なコーティング法で必要とされるさらなる塗布手段は、光源である。大規模塗布には、投光照明(flood lamp)および同様のデバイスが有用である。組織シーリングおよびコーティングのような小さな局所塗布では、適切な波長の照射を処置される部位に投影しモノマーの重合を起し得る光ファイバーまたは光ガイドのような局所光源を用いることが好ましくあり得る。また、光エミッタは、ミニチュア電球のようなデバイス上で実施され得る。遠隔の光源から集められた光線は、例えば、表面が曝される場合に適切であり得る。曝された表面では、周囲の光が、コーティングを、特に高開始剤レベルで重合するに十分であり得る可能性がある。

塗布手段の各々は、別々であり得、塗布手段のキットは、例えば、1つまたはそれ以上の貯蔵部、1つまたはそれ以上のパッドまたはブラシ、および必要であれば少なくとも1つの光ガイドを備え得る。塗布手段はまた、全体または部分的

に組み合わせられ得る。例えば、チューブのような滴下デバイスは、ブラシのような展延デバイスと組み合わせられ得る。さらに、これらは、光ガイドと組み合わせられ得る。このような組み合わせデバイスは、生存生物、そして特にヒトの処置に特に好適であり、手順の簡単さおよびそれを正確に行う可能性を最大限にする。

従って、生物学的または医療セッティングにおける下塗り光重合を実施するための組み合わせデバイスは、少なくとも以下のエレメントを備える：

a) 滴下手段、灌注手段、スプレー手段、塗布パッド手段(ブラシ、バルーン、織物および泡、ならびにペースト状または高度に粘性の流体を塗布するためのヘラのような剛直表面)から選択される、流体を表面に塗布する1つまたはそれ以上の手段；

b) ブラシ、パッド、剛直または半剛直性の突起物であり得、そして上記の流体塗布手段と同じまたは異なり得る、流体を表面に展延するまたは擦り付ける1つまたはそれ以上の任意の手段；

c) 1つまたはそれ以上の貯蔵部、または下塗り剤、モノマー溶液、および/またはその組み合わせについて、貯蔵部の内容物をデバイス中に受けるための連結導管；

d) 光ファイバー、光ガイド、集められた遠隔光線、またはミニチュアランプのような局所的に配置される光源であり得る、光送達手段；

e) 処置を与える、個体により保持されるように適合された近位端、必要に応じて、1つまたはそれ以上の塗布手段、展延手段、貯蔵手段、および光送達手段の間を選択する手段(即ちスイッチング手段)をさらに備える；および

f) 必要に応じて殺菌可能であるように適合され、そこから1つまたはそれ以上の流体が分配される、遠位端(単数または複数)。

上記デバイスのその他のオプションは、制御された量が調合され得、または制御された圧力が維持され得る、流体測定手段；機能の光学的ビューアーおよびインジケーターのような、フィードバックデバイス；塗布手順を正確に順序付けるまたは必要な量の開始剤、モノマー、および光またはその他の重合刺激剤の調合を確実にするインターロックを含む。

これらの要求に合致する多くのデバイスおよび配置が構築され得る。このようなデバイスの1つの実施態様が、図1aおよび1bに図示される。そこでは、図1aは、長軸方向の略断面図であり、そして図1bは、2流体-1ディスペンサー型の近位端から見た図である。

図1aでは、主シャフト10(その遠位端が図示されている)が、デバイス近位端

でプッシングまたはひずみ軽減部材13を通してシャフト中に、そしてデバイスの軸を通して通過する光ファイバー12(単数または複数)中に連結された遠隔光源(図示されていない)から、遠位発光エレメント11まで光を運ぶ。発光エレメントは、適切な光学エレメントを含み、光を重ね合が起こる部位に分配する。これらは窓のように簡単であり得るが、当該技術分野で公知の光を分配するための他の配置(ディフューザー、レンズまたは回折格子、および照準ストップを含む)を備え得る。

チェックバルブ21を備えるシリンジ47、48(図1bもまた参照のこと)が、本体拡張部20中の二股を通り、コネクタ24を経由して、その端部が示されている流体送達導管22に流体を送達するために提供される。流体送達導管は、スプレーノズルのような、特殊なアプリケーター先端部23を有し得、または滴下により流体を単に送達するために滑らかであり得る。この流体送達導管は、必要に応じて、主シャフト10上をスライドするブロック33に連結する展延デバイス32を保持するスライド可能なチューブ31により取り囲まれている。スライドするブロック33は、流体送達導管22上のテレスコープチューブ31をスライドする。このブロックは、連結ロッド34によりトリガー機構35に連結され、この機構は、下塗り操作の工程に依存して、発光エレメント23の遠位方向、またはその近位方向のいずれかに展延デバイスをスライドするために用いられる。トリガー35はまた、必要に応じて、位置を制御するためにスプリング引っ張り装置36またはラッチまたはデテンツ(detent)を備え得る(図示せず)。

送達される流体42を含むシリンジ胴体40にはプランジャー41が適合する。このプランジャーには、プランジャードライバー44が選択的に接触可能であり、これは、デバイス軸45のまわりを回転可能であり、図1bに示される2つのシリンジ4

7、48のいずれかを駆動し得る。シリンジは、クランプ46によりデバイス上に保持される。

プランジャードライバー44は、ハンドル51にスライド可能なハンドグリップ55の影響下、デバイス中の凹部58中にスライドし得る、自由にスライドするロッド57に連結される。指ガード53が便宜のために提供される。

操作では、デバイスは以下のように用いられる。展延デバイス32を近位位置に

引き戻し、プランジャードライバー44を充填した開始剤(下塗り剤)シリンジ47の上に置き、そしてハンドグリップ55のスライド可能な部分をハンドル51中に圧縮することにより、流体を送達導管22から標的領域上に滴下する。次いで、展延デバイスを、遠位位置まで移動し、そしてオペレーターによるデバイスの全体としての動きにより、標的領域の全体にわたって開始剤下塗り溶液を展延するために用いる。あるいは、展延デバイスは、下塗り剤送達の間は遠位位置に存在し得、流体はそれによって分散される。

次に、必要に応じて展延デバイスを引き戻し、そしてドライバ44を移動させて、モノマー、開始剤、キャリアアミン、およびその他の成分を含む溶液を含むシリンジ48を押す。モノマー溶液を標的領域上に滴下し、展延機(spreader)を進め、そしてモノマーを表面に擦り付けそしてその上に分配する。必要に応じて、展延機を引き戻し、そしてさらなるモノマーを必要に応じて展延機の助けにより表面に塗布し、より厚いコーティングを形成する。あるいは、展延機は、送達の間遠位位置に存在し得、流体をそれにより分配する。

最後に、展延機を引き戻し、そして光源を活性化して光を発光エレメント11に送達し、組織の表面上のコーティングを重合させる。必要に応じて、発光の間にさらなるモノマー溶液を送達し得、さらなる厚さを構築し得る。この理由のため送達チューブ22および主シャフト10の両方は、好ましくは、用いられている光に対して不透過性である。これは、これらのエレメントを、標準的なシリンジニードル管材のような金属で構成することにより首尾良く達成される。モノマー溶液が室光に感受性である場合、モノマーシリンジ48はまた、遮蔽されたまたは不透過性材料から作成されるべきであり、そしてモノマー送達経路エレメント21、24お

よび20は、同様に、特定のモノマー/開始剤組み合わせで重合を開始する照射波長に不透過性であるべきである。デバイスの残りは、医療用グレードプラスチックのような任意の適切な材料から作られる。デバイスは全体として、または流体分散経路または展延機のようなその特定の部分が配置可能であり得る。

別の実施態様（図示されていない）では、エレメント44、55、57および58は省略される。次いでシリンジプランジャー41が嚥され、そしてそれらは親指の圧力により直接押される。

別の実施態様では、さらなるトリガーが提供され得、このトリガーの押し込みの各々を用いて制御された量の流体を送達する手段に連結する。適切なラチェット手段が当該技術分野で公知である；1つのこのような手段が、同時係属中の米国特許出願第08/036,128号中に開示されている。別の実施態様では、2つの流体の各々について別々の流体経路が提供され得る。別々の経路は平行または同軸であり得る。前者の場合、別々の展延エレメントが、経路の各々について提供され得る。

これら特徴の両方を組み込んだ送達デバイスの実施態様を図2に示す。このデバイスは、図1に示されるデバイスと同様に動作するが、2対の（その1対が145および146として示される）一方向チェックバルブから構成されるポンプ機構を用い、送達のために、ハンドル126内に取り付けられた廃棄可能なシリンジ136、137から流体を引っ張り、そして管材128、129を通じて、オリフィス101で終結する平行送達ダクト中に流体を注入する。このポンプ作用は、ピストン108上に取り付けられたトリガー107により駆動される。トリガーは、連結ドエル109および押しロッド123を経由して、スイッチ可能なプレート122により、1対のスプリング118-負荷ピストン116のいずれかに連結され、これは図1に示されるそれと同様の動作をし、ピストンのいずれかに連結される。ピストンは、ハウジング124に取り付けられ、そしてOリング115でシールされる。照明には、ディフューザー105を備えた窓104を通して発光する光ファイバー106を、デバイスの本体を通して、遠隔光源からの光を送達する光学コネクタ135に連結する。オリフィス、窓およびディフューザーは、末端キャップ102中に保持される。図示された他の特



徴は、図1のデバイスと同様であり、そして主シャフト103)、ブラシ138、およびハンドル141を備えたスライドするブラシシャフト140を備え、これにはブラシが収縮ラップ139と共に取り外し可能に取り付けられる。

図2のデバイスの利点は、トリガーのストロークの各々で既知の容量を送達する能力、および必要であれば、供給試薬を再び満たすためにシリンジ136、137を交換する容易さである。図示されるように、流体送達経路128の1つは、黒い可撓性の管材から構成され、送達前に反応性モノマーが光に曝されるのを避ける。

下塗り光重合を行う装置の別の実施態様であるデバイス140を、図4に図示す

る。デバイス140は、デバイスのオペレーターの手により保持されるように適合された近位部分、処置部位で流体を分散するための開口部を備える遠位部分、および遠位部分で開口部に流体の供給源を連結するために配置された導管を備えるという点で、上記に記載されそして図1a-2に図示されるデバイスと同様である。好ましい実施態様によれば、1つ以上の開口部および導管が提供され、そしてデバイス140は、少なくとも2つの流体を、独立にまたは一緒に、簡単な、右ききまたは左ききのオペレーターの片手の操作により、特に有効に標的領域に分配させるように設計される。

デバイス140は、後部ハンドルアセンブリ144および前部ハンドル、または後部ハンドルアセンブリ144の外壁を通過するピン148の周りを回転するように取り付けられたトリガー146を備えるハンドルアセンブリ142を備える。後部ハンドルアセンブリ144は、上向きに伸び、(図5および6を参照して以下により完全に記載されるように)プランジャードライバーを駆動するための1セットの導線ラック150および152が保持される1セットの凹部(導線ラック152は図4では隠れている)、導線ラック150および152を駆動するために配置されたラチェット機構、導線ラックのいずれかを備えたトリガー146を作動可能に連結するために配置されたスイッチ機構、およびスイッチ機構の設定、即ち、導線ラック150または154のどちらがトリガー146に作動可能に連結されているかを視覚的に示すディスプレイ154および155(隠れている)を備える1セットのスリーブを含むキャビティを規定する。サムホイール(thumb wheel)156は、第1および第2の、それぞれの抑止位

置の間で回転可能であり、そこでは、トリガー146は、導線ラック150または導線ラック152にそれぞれ作動可能に連結される。上部カバー158および前部カバー160を備えるハウジング配置は、ラチェット機構、導線ラック凹部、およびディスプレイを保持するスリーブの部分を収容する。前部カバー160は、スイッチ機構を一部規定するギアを収容する。このデバイスは、標準的な締め具を用いて組み立てられる。

上部の取り外し可能なアセンブリ162は、ラッチ163によりロックされるスライドする係合を介してハンドルアセンブリ142に取り外し可能に連結される(以下により完全に記載される)。上部アセンブリ162は、1つまたはそれ以上のシリンジ

を保持するように設計された1つまたはそれ以上の凹部を含むシリンジハウジングユニット164を備える。好ましくは、2つのシリンジ(シリンジ166のみが図4に示される)が、使用の間、シリンジハウジングユニットの凹部に取り付けられる。導線ラック150および152の近位端にそれぞれ固定されまたは一体化されたブランジャードライバー170および172(172は隠れている)は、シリンジブランジャー174および176をそれぞれ締め付け得、それによってトリガー146をブランジャーのいずれかと作動可能に連結する。

上部アセンブリ162は、シリンジハウジングユニット164の遠位端から遠位方向に伸びる主シャフト178を備える。図1a-2に図示され、そして上記に記載される実施態様におけるように、中央シャフト178は、その遠位端に、標的領域に流体を送達する適用のために、電磁発光エレメント180および1つまたはそれ以上のアプリケーター先端部、または出口を備える。図示された実施態様では、2つのアプリケーター先端部186および188(188は隠れている)は、シリンジハウジングユニット164中のシリンジ凹部からシャフト178を通して伸びる導管(隠れている)を経由して、ユニット164中のシリンジと流体連絡している。1つの実施態様では、主シャフト178およびアプリケーター先端部は、ステンレス鋼で作られている。別の実施態様によれば、シャフトおよび1つまたは両方のアプリケーターは、より可撓性の材料で作られている。例えば、ある設定では、それは、組織に対する偶然的穿孔またはその他の傷害を避けるという点でより安全であり、医療

用グレードプラスチックのような可撓性の材料のアプリケーターを製作する。別の実施態様によれば、主シャフト178(および可撓性を達成するために必要な程度までのその中の成分)は、可撓性の材料から作られ、そして操縦可能であり得る関節式シャフトである。このシャフトは、この実施態様によれば、屈曲可能でありかつ回転可能である。

ブラシシャフト190は、主シャフト178と同軸であり、かつその上に取り付けられ、そしてその上で近位方向および遠位方向にスライド可能である。ブラシシャフト190は、その遠位端の保護用金具189上に、図1aを参照して上記に記載したように、ブラシ、パッドなどであり得る展延デバイス192を備える。図示されるように、展延デバイス192は、例示の約30°の角度でブラシシャフト190の遠位端

から遠位方向かつ下向きに垂れ下がるように配置されるブラシである。展延デバイス192は、軸方向に、直接下向きに突き出るように配置され得、または任意の他の様式で配置され得る。ブラシシャフト190は、シャフト178および展延部材192上を近接して移動し得、それによって主シャフト190の遠位端179に近接して位置され、または遠位方向に移動し得、それによって、配置位置、好ましくは、シャフト178の遠位端179の遠位方向に展延部材を位置付ける。シャフト178上の近位方向および遠位方向にブラシシャフト190の動きに対する制限、およびシャフトに対するブラシシャフトの回転方向は、ブラシシャフト190がシャフト178に対して長軸方向に移動するときピンが移動するブラシシャフト190中の長軸方向のスロット(図示されず)を通してシャフト178から伸びるピン191により制御され得る。

グリップ機構194は、1つの設定では、ブラシシャフト190をシャフト178上を長軸方向に容易にスライドさせ、そして別のセッティングでは、シャフトに対するブラシシャフトの動きを阻止するように設計される。機構194は、ブラシシャフト190および固定部分196にねじで係合する回転可能部分198に固定されまたは一体化される固定部分196を備える。0-リングのような拡張可能なエレメント(隠れている)は、部分196と198との間にあり、そして部分198が部分196に向かってねじられるとき、拡張可能なエレメントは押し込まれ、そしてシャフト178の

外表面に対して拡張し、このシャフトに摩擦により係合する。

別の実施態様によれば(図示されていない)、展延部材192は、シャフト178を取り囲むスリーブ内に取り付けられ得、そして遠位方向に押されるときまたは取り囲むスリーブが近位方向に押されるとき、曝露される。このような配置では、展延部材は、曝露されたとき外側に向かって跳ね得、そしてこの部材はその引き戻された位置では、このシャフトの構成は、トロカールカニューレのような通過により通過させられ得る。

好ましい実施態様では、電磁放射エミッタ180は光の発光体であり、シャフト178、シリンジハウジングユニット164、および可撓性ケーブル200を通過する光ファイバーを経由して、デバイス140から離れた光供給源に光学的に連結された、サファイヤ窓のような窓により規定される。ケーブル200は、レーザーのような

光供給源、および電氣的カップラー206に連結可能な光学的カップラー204を備える1セットのコネクター202で終結し得る。電氣的カップラー206は、電源に連結可能であり、そしてシリンジハウジングユニット164に取り付けられた電氣的-光学的スイッチに、ケーブル200中の配線を經由して電氣的に接続されている。電氣的-光学的スイッチは公知であり、そして本発明によれば、単純なオン-オフスイッチ、作動時に所定の時間(例えば20秒)照明する時間スイッチなどであり得る。コネクター202が光源および電源に適切に連結されるとき、ボタン208が押されるとき、光がシャフト178の遠位端でエミッタ180から出る。ボタンが押されないとき、エミッタ180は放射を受けることからブロックされる。このようなスイッチおよび光学的および電氣的連結は公知である。

図5についていえば、ハンドルアセンブリ142および上部アセンブリ162は、部分断面図で互いに連結されずに示されている。上部アセンブリ162は、上部アセンブリ162中の対応するスロット226内にある代表的にはあり継ぎ状と呼ばれる、斜めの突出部224の係合により、下部のハンドルアセンブリ142に取り付けられ得る。上部アセンブリ162は、スロット226の前部を突出部224の後部に並べて、ハンドルアセンブリの頂に配置され、そして突出部224の後部がスロット226の後部に接するまで前方に移動し、その際、ラッチ163の突出部228が、上部アセンブリ

162のへこみ230と組み合わせる。ラッチ163は、スプリング232により上に向かって押され、そしてオペレーターの親指により容易に下向きに移動され得、上部アセンブリ162を後方に向かってスライドさせ、そしてハンドルアセンブリ142から除去し得る。

上部および下部アセンブリは、種々の理由により取り外され得る。1つの実施態様によれば、上部アセンブリは、殺菌された、1回使用の使い捨て可能なユニットとして梱包される。上部アセンブリは、例えば、光開始剤を含む第1のシリンジ、およびモノマーと混合される薬剤を含む第2のシリンジを備え得る。下部アセンブリは再利用可能であり得、または制限された使用のユニットであり得、そして種々の使い捨て可能な上部アセンブリと共に数回または多数回使用され得る。1つ以上の上部アセンブリが、わずかに異なる治療用の処方物の異なる組み合わせを提供することが望ましい、単一の医療手順で使用され得る。または、い

くつかの任意の処方物のうちどれが最も望ましいか、正確に手順に良好になるまで知られていない場合、手順が開始され得、そして臨床スタッフは、下部アセンブリおよび薬剤の異なる組み合わせが各々充填された複数の上部アセンブリを手にし得る。

トリガー146は、ピン148のまわりを回動し、その休止位置で、スプリング210（これもまた後部ハンドルアセンブリに係合する）により前方に押される。トリガーが、ピン148上で後方に向かって回動するとき、ピンの上にあるトリガーの上部部分は前方に回動する。上部トリガー部分は、U字型ピン214に係合するスロット212を備える。U字型ピン214は、ラチェット機構を収容するラチェットキャリッジ218（以下に記載される）に連結されているブラケット216に連結され、そしてトリガーはそれによって作動可能にラチェット機構に連結される。調節可能なネジ220は、ラチェットキャリッジ218の後方への動きを制限する。サムホイール156がそのまわりを回転するピン222が、後部ハンドルアセンブリの前面部分に挿入される。上部の取り外し可能なアセンブリ162は、ケーブル200内から、シャフト178を通して、光学的エミッタ180まで通過する光ファイバー236を経由して光の通過を制御する電気的-光学的スイッチ234を備え、そして上記のようにボタ

ン208により動かされる。

図6についていえば、シリンジハウジングユニット164中に取り付けられたシリンジからの流体の塗布を制御するためのラチェット機構がより詳細に図示されている。このラチェット機構は、それぞれ歯止め238および240を、導線ラック150および152のラチェット歯242または244に係合させることにより作動するように設計され、トリガー146が圧搾されたとき、プランジャードライバー170または172の1つが前方に動き、シリンジプランジャーの1つを駆動する。この配置は、当業者により認識され得るように、歯止め238および240の両方が同時に歯242および244に係合するように適合され得る。

図6と組み合わせると図7を参照し、ラチェット機構の作動が記載される。サムホイール156は、規定された弧状大きさのスロット248中の固定ピン246の動きの制限により規定される第1位置と第2の位置との間のピン222上で回転する。抑止機構(図示されず)は、ハンドルアセンブリ144内に位置し、そして2つの位置

の各々でサムホイール156に係合する。サムホイール156は、その周辺に、駆動ギア250と252の歯とかみ合う歯を備える。駆動ギア250および252は、それぞれ、駆動ギアから歯止め238および240を丁度超える点まで後方(近位方向)に、導線ラック150および152をそれぞれ取り囲むスリーブ254および256に固定されるか一体化される。スリーブ254および256の各々は、開口部、または隣接する歯止め238または240と長軸方向に整列する窓をそれぞれ備える。開口部の各々は、半径方向に配置され、そしてサムホイールがある位置にあるとき、歯止めに歯が噛み合えるようにスロットが向き、そしてサムホイールが他の位置に動くとき、スロットが歯止めから回転して離れそしてスリーブが歯止めが歯に係合することをブロックするような弧状の大きさを有する。例えば、サムホイール156が、弧状スロット248により許容される制限まで時計方向(図7におけるように前面から見たとき)に回転するとき、スリーブ254は、駆動ギア250により、スリーブ254内の窓が歯止め238を導線ラック150のラチェット歯242に噛み合う位置まで回転され、その一方、スリーブ256は、駆動ギア252により、スリーブ256内の窓が歯止め240から回転して離れる位置まで回転し、そしてスリーブ256は、歯止め240が導線ラック152の

歯244と係合することをブロックする。この位置では、トリガー146が圧搾され、そしてピン148上を回転するとき、それはU字型ピン214を経由してブラケット216を前方に駆動し、それはラチェットキャリッジ218を前方に駆動し、それは歯止め238を歯242に係合させ、そしてそれによって導線ラック150およびプランジャードライバー170を前方に駆動する。プランジャードライバー172は、前方に駆動されない。サムホイール156が反時計方向にその限界まで回転し、そしてトリガーが圧搾される時は逆のことが生じる。即ち、プランジャードライバー172が前方に駆動され、そしてプランジャードライバー170は駆動されない。サムホイールをスリーブに作動可能に連結するその他の配置(または他のスイッチ)は、当業者に明らかであり得、そして本発明に従って構築され得る。

スリーブ254および256は、ハンドルアセンブリ142の上部カバー158のそれぞれの側面上にある窓258および260を通じて見える、ディスプレイ154および155をそれぞれ保持し得る。これらのディスプレイは整合して窓を出たり入ったりして回転し、サムホイール156の位置、および導線ラックのいずれがラチェット機構に

より係合可能であるかに依存して、どちらのシリンジが活性な導線ラックに作動可能に連結しているかについて、即ち、どちらの構成部分がトリガー146の動きに臨し、分配されるかについて、指示が見えるように形成され得る。

導線ラック150および152の各々は、その軸のまわりを、第1の方向に回転可能であり、その方向では、そのプランジャードライバー170または172が、それぞれ、シリンジハウジングユニット164により保持されるシリンジのプランジャーに係合するように向き、そしてその歯242または244は、それぞれ、歯止め238または240にそれぞれ係合するように、異なる向きに配置され、その方向では、そのプランジャードライバーは、シリンジプランジャーから脱係合する位置にあり、そしてその歯は、隣接する歯止めとの係合をはずれて回転される。図6に図示されるように、両方の導線ラックは、シリンジプランジャーに係合し、そして歯止めにより係合されるように配置される。

図8は、上部の取り外し可能なアセンブリ162の部分断面図であり、シリンジ174の近位部分のみが図示されている。シリンジハウジングユニット164は、個々

のシリンジハウジング260および262を備え、各々は、シリンジが挿入され得る、後方に向いた開口部を備える。シリンジハウジングは、図示されたように、異なるサイズであるが、同一サイズでもあり得る。ハウジング260は、その遠位端に、シリンジ174の遠位端により係合可能な、Luer-lock<sup>TM</sup>フィッティング264のような流体的に密な連結を備える。フィッティング264は、主シャフト178を通じて伸びそしてアプリーケーター先端部186で終結する導管266に連結される。ハウジング262はまた、主シャフト178を通じて伸び、そしてアプリーケーター先端部188で終結する導管270に連結されるLuer-lock<sup>TM</sup>フィッティング268を備える。

図示されたように、導線ラック152は、プランジャードライバー172がハウジング262と整列しないように回転可能に配置される。この位置では、シリンジは、シリンジハウジング262から取り外され、またはその中に挿入され得る。さらに、この位置では、歯244は、サムホイール156の位置に関わらず、歯止め240に係合せず、従って、導線ラック152は、前方または後方に自由に移動し得、プランジャードライバーを、ハウジング262中のシリンジの近位端と整列させる。プランジャードライバー172は、導線ラックが回転し、そしてドライバの凹部がブラ

ンジャー端部上を側面方向に移動するとき、シリンジプランジャーの近位端がぴったりと適合する凹部271を備える。凹部272は、シリンジプランジャーが近位方向に逃れないような形状である。即ち、プランジャードライバーは、導線ラックを回転し、そしてドライバをプランジャーから側面方向にスライドさせることによりのみ、プランジャーから取り外し得る。

シリンジ166は、(シリンジの近位端のみが示されているが)シリンジハウジング260中に配置され、導線ラック150(隠れている)は、プランジャードライバー170がプランジャー174の近位端に係合するように回転可能に配置される。この位置では、導線ラック150の歯242は、歯止め238に面する向きであり、そしてサムホイール156が時計方向に回転すれば(図7の向きを参照)、トリガー146が押し込まれるとき、歯242が歯止め238により係合され、プランジャードライバー170が遠位方向に駆動され、プランジャー174のシリンジ166中への沈下およびシリンジ16



6の内容物のアプリケーター先端部186への送達を引き起こす。図示されるように、シリンジがシリンジハウジング260および262の両方に取り付けられるとき、サムホイール156は、トリガー146の作動によりハウジング260内のシリンジの内容物をアプリケーター先端部186への送達を引き起こす第1の時計方向位置、およびトリガー作動がハウジング262中のシリンジの内容物をアプリケーター先端部188に送達する第2の反時計方向位置から回転され得る。

デバイス140は、図示されていないいくつかの実施態様に従って構築され得る。その1つによれば、光ファイバー-補充ケーブル200は、シリンジハウジング164よりはむしろ、ハンドルアセンブリ144に連結され、そして上部アセンブリ162が下部アセンブリ142に連結されるとき、光学的連結が、エミッタ186を光源に連結するようにアセンブリ間に作成される。他の実施態様によれば、サムホイールが後部ハンドル144の丁度上に位置し、そして光ボタン208は、交互接近のためにトリガー146の前の補助トリガーで置き換えられる。これらのおよび他の変更がなされ得る。デバイスは、標準的な医療用グレードのスチールおよび/またはプラスチックから製作される。

図9についていえば、下塗り光重合用の材料、またはその他の材料の送達のための携帯用の配置が断面図で示される。ハウジング構成要素272は、シリンジ276

を受け入れるためにシリンジハウジング274を備える。ハウジング274は、その遠位端に、導管278を経由して遠位先端部280に流体的に連結されるLuer-lock<sup>TM</sup>フィクスチャー (fixture) 277を備える。シリンジ276は、ハウジング274中に置かれ、そしてLuer-lock<sup>TM</sup>フィクスチャー-277を経由してそれに取り付けられ得、そしてシリンジのアランジャー282が押し下げられるとき、シリンジの内容物は、遠位送達先端部280を通過して送達される。あるいは、ハウジング構成要素272は、例えば、標準的なLuer<sup>TM</sup>型フィクスチャーを経由して、ハウジング構成要素272の遠位部分288が摩擦で適合する、キャビティ-286を備える遠位アプリケーター284と適合し得る。キャビティ-286は、導管290を経由して、図示されるように、ブラシ294内に位置する遠位先端部292に流体的に連結する。これは、送達経路を遠位方向に伸ばし、そして展延エレメントとしてブラシを提供する。展延ブラ

シは、上記のように、パッドなどのような種々のデバイスで置き換えられ得る。

図10は、組み立てられた構成要素であるシリンジ276、ハウジング構成要素272およびブラシ294を備えるエクステンダー284により規定されるアセンブリ296を図示する。

別の実施態様によれば、ハウジング構成要素272なしで、シリンジ276は、ブラシ294を保持するエクステンダー284に直接連結される。アプリケーション構成要素284は、その近位端に、シリンジ276の遠位端に連結され得るLuer-lock<sup>TM</sup>フィッティング298を備える。従って、図10に図示されるようなそしてシリンジハウジング274を備える相対的により長いデバイス、またはシリンジ276に直接連結されたアプリケーション284により規定される相対的により短いデバイスが組み立てられ得る。

ここで、図11についていえば、図10に図示されるデバイスの使用の概略図が示される。図示されるように、デバイス296を用いて、表面300に、モノマー/開始剤処方物302のような光重合材料が塗布される。表面300に材料302を塗布した後(アプリケーション先端部292からの滴下を経由して、またはブラシ294内の材料の導入後ブラシからの表面300への直接移動による)、材料302は、ブラシ294により展延され得るか、またはブラシに従って配置され得る。次いで、遠位の光発光端部306を有する照射または光ワンド(light wand)304を所定の位置に配置し、

そして電気-光学スイッチ308を押して作動させ得る。その際光重合可能な材料302は重合または架橋され、必要に応じて硬化される。ワンド304は、光学的端部電気連結装置202に連結される。

材料を付与するデバイスのすべての実施態様において、本明細書で記載される任意の成分は、任意の処方物または組み合わせで、あるいは当業者に公知の任意の成分で、デバイスを經由して送達され得る。好ましくは、デバイスには、本明細書で記載されるように、開始剤、モノマー、薬物、同時開始剤、モノマー、界面活性剤、安定剤、および/または可塑剤を充填し得るが、本発明のデバイスは、その他の組成物とともに使用され得ることが理解されるべきである。勿論、好ましい実施態様では、本発明の成分は殺菌されまたは殺菌可能であり、即ち、

容易に殺菌され、そして医療用セッティングで用いられるように適合される。

#### パッケージング

コーティングを作成するための材料は、任意の便利な方法でパッケージングされ得、そして単独または塗布デバイスとともにキットを形成し得る。反応性のモノマーは、好ましくは、それらが同時に凍結乾燥されそして暗所に貯蔵されるか、またはその他の方法で非反応性に維持されるのでなければ、開始剤と別に貯蔵される。材料をパッケージングする便利な方法は、3つのバイアル(または予備充填されるシリンジ)にすることであり、そのうちの1つは下塗り用の濃縮開始剤を含み、第2のバイアルは再調製流体を含み、そして第3のバイアルは、乾燥または凍結乾燥モノマーを含む。希釈開始剤は再調製流体中にあり；安定剤はモノマーバイアル中にあり；そしてその他の成分は、化学的相溶性に依存して、いずれかのバイアル中に存在し得る。コーティング中に薬物を送達する場合、それは、任意のバイアル中、またはその安定性および貯蔵の必要性に依存して別々の容器中に存在し得る。

「手動」以上のシステムには、急速送達のために加圧スプレー缶中に化学的成分のいくつかまたはすべてをパッケージングすることもまた可能である。モノマーが十分に低い粘度である場合、それはこの経路により送達され得る。次いで、キットは、開始剤のスプレー缶；モノマー、開始剤およびその他の成分のスプレ

ー缶または滴下ボトル；および任意の展延または擦りデバイスを備え得る。モノマーおよび開始剤系が自然光または作動している室光の影響の下で、恐らくは、過酸化化合物のような化学的開始剤またはキャリアを追加して重合するように設計される場合、この技術は、野戦病院または獣医学的状況に適切であり得る。

#### 実施例

実施例1. 下塗りした表面に対するコーティングの接着と下塗りしていない表面に対するコーティングの接着との比較

新鮮なブタの肺の1つの領域に光開始剤の溶液(Eosin Y、正常な生理食塩水中1 mg/mL(1000ppm))を下塗りし、そして別の領域に正常な生理食塩水(先行技術のコントロール)を下塗りした。過剰の液体を吸い取って除去した。約0.5mL

のモノマー溶液を各スポットに塗布した。モノマーは、カプロラクトン（ポリエチレングリコール1分子につき平均3.3のカプロラクトン基）で末端処理され、そしてアクリル酸でキャップされたポリエチレングリコール（35,000ダルトン）であった。これはHubbellらに記載されているものと実質的に同じである。モノマー溶液は、15% (w/w) のモノマー、90mM のトリエタノールアミン、20ppm (w/w) のEosin Y、および5マイクロリットル/mLのビニルピロリドン(v/v)を含んだ。サンプルを緑色光で、硬化して硬く透明なゲルになるまで（ $100\text{mW}/\text{cm}^2$ で40秒）照射した。最初の接着力は、下塗りしたスポットとコントロールスポットの両方で見られた。しかし、下塗りしたスポットは、とりわけ良好な接着力を有した。

この肺を圧力制御膨張装置に接続した。そして25から30cm水の空気膨張圧、6秒のサイクルで、1時間の慢性的な疲労に供した。これは、呼吸の効果に類似するように設計された。疲労テストの後、下塗りしたゲルのスポットは、まだ接着性であった。しかし、コントロールゲルのスポットは、ビンセットにて肺表面から容易に持ち上げられ得た。従って、慢性的な応力下での接着力は、重合の前に下塗りしたものがより良好であった。

#### 実施例2. 肺のウェッジ切除のシーリング

肺の手術において、疾患領域を除去するために「ウェッジ切除」を行うことは

一般的である。ステープラー／カッターの組合せは、同時に、除去すべきウェッジの一方の側に沿ってカットおよびステープルし、次いで、もう一方の側を、ステープルおよびカットするために使用され、その結果ウェッジ形状の肺のピースが除去される。そして残りの肺は同時にステープルで閉じられる。高密度のステープルにもかかわらず、ステープルの列は空気を漏らしやすく、このことは、このような手術を受けている患者に重篤な合併症をもたらし得る。

冷凍・解凍したブタ肺を、ProxiMate™ TLC 55最装填可能直線カッター／ステープラー（Ethicon; Somerville, N.J.）を用いてウェッジ切除した。カセット中の外側のステープルの列から1つおきにステープルが省略され、確実に漏れを誘導する。肺を空気で40cmH<sub>2</sub>Oの圧力まで膨らませた。そして（内部チューブの

漏れテストと同様に)水浴の表面の直下でステابلした領域を押すことにより、漏れを観察した。次に、ステابلの列を1000ppmのEosin Yを用いて下塗りし、吸い取り、そして実施例1のマクロマー混合物で処理し、次いで上記の様に硬化させた。

耐久性の標準的なテストにおいて、1分の時間をかけて、20cm水圧まで、10サイクル、肺を膨らませた。次いで、30秒間、40cm水に保持した。下塗りし、そしてシールした肺の部分は、漏れを示さず、公知の漏れをシールする下塗りシステムの効果を示した。

最後に、下塗りした肺の圧力を上昇させて、漏れる前の最大圧力を決定した。少しの漏れは、典型的には、75cm水またはそれ以上で見られた。

実施例3。下塗りした結合および下塗りしていない結合のラップ/剪断強度

Instron<sup>TM</sup>装置上で、標準的な方法を使用して、ゲルのラット皮膚に対する剪断下での接着力を測定した。生物学的表面は、安楽死させた動物から新鮮に取り出したラットの背中の皮膚であった。それをガラススライドに貼り付け、そして以下に記載するように処理した。皮膚の上にキャスティングチャンバーを配置した。これはまたチャンバーからはみ出たガーゼメッシュを含有した。モノマー溶液をチャンバーの中へ注入し、そして重合した。チャンバーを除去し、そして結合の引張強度を、Instron上の標準的なロードセル中で、ガラススライドとガー

ゼメッシュとの間のラップを剪断することにより、測定した。

皮膚処理は、何も含まなかった(コントロール);下塗りした;下塗りしそしてモノマー溶液を滴下して予備コーティングした;そして下塗りし、モノマー溶液を滴下して予備コーティングし、そしてブラシでこするか、または混ぜた。モノマー「8KL5」がより小さいPEG分子(8000D)を有すること、およびカプロラクトン基よりもむしろ乳酸エステル基により延長された以外は、実施例1と同じモノマー溶液を適用した。下塗りしていない皮膚では、異なる開始剤、Irgacure<sup>TM</sup> 651(Ciba Geigy)が、モノマー混合物のゲル化に、また使用された。

下塗りしていないIrgacure<sup>®</sup>システムにおいては、破断(failure)時の平均荷重は、6~8のサンプルについて、モノマーの表面への低強度混合では、49グラ

ムの力から84g、～274g(こすった)であった。類似の結果が、下塗り剤を用いないEosin触媒システムにおいて得られた(平均146g、範囲80～220)。組織がエオシンで予備下塗りされ、そしてモノマー溶液がブラシで完全に混合された場合、破断強度は325gまで上昇した(範囲220～420)。従って、下塗りは、折り曲げ後の接着力を非常に大きく改善するのに加えて、下塗りは、定量的に初期接着力を改善する。

#### 実施例4. 気管支のシール

ウェッジ切除について記載した技術により、ロベクトミーの間、気管支をステープルおよびカットした。ステープルの列を実施例2の記載のように、同様に空気の漏れを防ぎまたは止めながらコーティングした。

#### 実施例5. 裂傷のシール

深さ2mm、長さ2cmの裂傷を、メスで、単離した肺上に作成した。メスをテープで巻いてカットの深さを制御した。肺をテストし、漏れを見出した。裂傷を下塗りし、開始剤を含有するモノマー溶液で充填し、そしてモノマーを光重合した。この手順により漏れはシールされた。

#### 実施例6. 医学用デバイスのコーティング

カテーテルシャフト用に使われるポリウレタン管状押出し品(tubing extrusion)の一本を、20ppmのエオシンを含む水溶液に浸漬した。過剰のエオシンを水ですすいだ。下塗りした管状品を、10%のモノマー(タイプ8KL5、実施例3と同様)、90mMのトリエタノールアミン、5ppmのビニルピロリドン、および20ppmのエオシンを含む溶液に浸漬した。過剰のモノマーを拭き取り落とした。次いで、管状品上のモノマー層を光重合して接着ゲルコーティングを形成した。レーザーの刃で管状品を切開しても残るほど、接着力は、強力であった;顕微鏡は、ゲルの管状品に対する完全な接着を示した。先行技術のコントロールと同様に、シャフトを下塗りしなかった。下塗りしなかったシャフトを同じモノマー溶液に浸漬した後、シャフトの上のコーティングを光重合した。ゲルが形成したが、シャフトに接着せず、そして取り扱っている最中に落ちた。

#### 実施例7. 表面接着のための下塗り

Pebax<sup>TM</sup> ポリエステルアミド (polyeteramid) の2つの表面を1000ppmのEosin Yで染色し、そしてすすいだ。重合可能なモノマー溶液（水中10% 8KL5、20ppm エオシンを含有）を表面の間に配置した。そしてサンドイッチを緑色光に曝露した。ゲルが界面にて形成し、そして両表面を保持した。コントロール実験において、その表面は下塗りされておらず、モノマーの重合が起こるが、表面の有意な接着は見られなかった。

#### 実施例8. 表面の下塗り

1000ppmのEosin Yに曝露すると、Teflon<sup>TM</sup> フッ素ポリマーの表面およびポリエチレンの表面は、顕著に染色されることが観察された。このような表面にモノマーが添加され、そしてしばらく放置される場合、光照射時にゲルが形成した。接着力はポリウレタン上で得られたものよりも劣る様であった。

#### 実施例9. 子宮角の下塗りおよびゲル層の接着

手術後の哺乳類子宮上のバリアーを配置するために、モデルシステムを確立した。安楽死させたブタから新鮮に切り出した子宮角 (uterine horn) を、生理食

塩水浴から取り出し、そして1000ppmのEosinで処理した。コントロールは下塗りしなかった。実施例7と同様の重合可能モノマー溶液を下塗りした領域およびコントロール領域に塗布した。下塗りした領域へのゲル層の接着は、非常に堅かった。しかし、コントロール領域上のゲルは、取り除き得た。

#### 実施例10: 水感性開始剤

トリブチルボランを、バルク重合の水感性開始剤として使用することは公知である。本実施例においては、TBBが界面重合の開始剤として機能し得、従って本発明の下塗りとして機能し得ることが示される。

1 Mのトリブチルボラン (TBB) のTHF中の溶液をAldrichから購入した。凍結乾燥した35KL4A2反応性モノマー (トリエタノールアミンおよびエオシンを含む) をこれらの研究室で作製した。ポリエチレングリコール400 (PEG400) をUnion Carbideから得た。35KL4A2の凍結乾燥した粉末のうち、0.5グラムを、9.5グラムのPEG400に溶解した。混合物を、ヒートガン (heat gun) を使用して40~50℃に加温して溶解を促進した。この溶液に、30μLのビニルピロリドン、を、モノ

マーとして添加した。

ガラスシリンジを使用して、2 mlのTBB溶液を（薄層クロマトグラフィープレートに使用されるタイプの）スプレー機に移した。少量のTBB溶液をガラスカバースリップ上にスプレーし、そして35KL4A2を含有するPEG400溶液をTBB溶液の上に塗布した。直ぐに溶液の重合が見られた。重合したフィルムは、非水溶性で、架構を示した。

類似の重合をブタの肺の組織上で行った。約3 cm<sup>2</sup>の肺の組織上に少量のTBB溶液をスプレーした。PEG中の35KL4A2溶液を、このTBB溶液の上に塗布した。少量のTBB溶液をまた、このモノマー溶液の上にスプレーした。肺組織上に良好に接着した35KL4A2のフィルムが見られた。重合したフィルムは弾性的で、そして組織に良好に接着していた。

別の手順においては、TBB開始剤の組織への塗布は、光開始剤（例えば、20ppmのエオシン）を含むモノマー溶液の塗布の後に行ってもよい。次いで、光重合は厚い層のゲルを、開始された下塗り層の上に構築するのに使用される。良好な接着性が予想される。

実施例11. 重合速度を上昇させるための、レドックスフリーラジカル開始剤システムと、光開始剤および／または熱フリーラジカル開始剤システムとの組合せ

以前のFocalマクロモノマーの可視光の光重合は、水性エオシンY／トリエタノールアミン光開始システムを使用する。この反応は、緩衝液中に溶解した酸素の存在下に行った場合に、過酸化物を発生することが観察されている。これらの生成した過酸化物は、Fenton-Haber-Weiss型反応を使用して、重合のフリーラジカル開始剤のさらなる供給源として利用し得る。重合開始剤としてこれらの形成した過酸化物を使用する取り組みにおいて、硫酸第1鉄の形態での第1鉄(Fe(II))イオンがエオシンY／トリエタノールアミン緩衝液に添加されて、そしてFocalマクロモノマーの光重合に使用された。刻み目(indentation)型硬さテストを使用して、光照射時間の関数としてのゲルの堅さが、ゲル硬化の尺度として使用された。

50ppmの第1鉄イオンのFocalマクロモノマー-8KL5のゲル化への効果を評価する



ための実験において、2つの緩衝液が調製された。第1の緩衝液は脱イオン(DI)水中に、90.4mMのトリエタノールアミン(TEOA)を使用し、そして6NのHClを用いてpHを7.4に調整して、調製した。第2の緩衝液は、約50ppmの第1鉄イオンが利用可能であるように硫酸第1鉄を添加すること以外は同様に調製した。これらの緩衝液を使用して、モノマーとして添加されるビニルピロリドン(Gel)化溶液1mlあたり1マイクロリットル含有する、10%(w/v)8KL5Gel化溶液を調製した。次いで、これらの溶液を分けてGel化サンプルとした。そしてそれらに20ppmのエオシンYを添加した。次いで、これらのサンプルに、全線(all lines)Arレーザーを使用して100mW/cm<sup>2</sup>の出力で光を照射した。すべての光照射の時間測定(timepoints)を三重に行い、そして整定テストが行われるまで暗く保たれた。50ppmの第1鉄イオンを添加した、および添加していない、10%(w/v)FocalマクロモノマーGel化溶液の比較において、鉄を添加したGelは、鉄を添加しないGelよりも顕著に硬化したGelを与えた。

さらに、溶解性過酸化物を発生し得る、任意のフリーラジカル開始剤システム

特に水性のものが、形成した過酸化物の分解を誘導し得る溶解性金属イオンの添加により非常に増強されることが考えられる。

実施例12. 下塗りシステムにおけるレドックス促進硬化(「二元硬化」)

レドックス促進システムを、純粋な光開始システムと、下塗り組織について、比較した。促進システムは、血液(これは、光重合に使用される光を減衰させる)の存在下で、特に効果的であることが分かった。空気漏れのシールの、急性の(acute)ラビット肺モデルを使用した。ラビットの肋間の空間に麻酔下で開胸を行った。麻酔は、ケタミン-アセプロマジン(ketamine-acepromazine)筋肉内注射を使用して誘導された。第七肋骨は、肺へのアクセスを容易にするために取り除いた。そして動物を、補助された換気(ventilation)により維持した。裂傷(約8mm×2mm)を、肺の中央および下葉のそれぞれに作った。空気および血液の漏れが直ちに認められた。ガーゼスポンジを用いて出血を止血(tamponade)し、そしてその場所を生理食塩水ですすいだ。いくつかの血液が残った。そ

してその場所からの血液のゆっくりした滲出および空気漏れが、換気時に依然として残っていた。

2つの製剤を比較した。第1の製剤において、下塗り溶液は500ppmのEosin Yおよび90mMのTEOA（トリエタノールアミン）をWFI（注射用の水）中に含んだが、マクロマー溶液は、15%w/vマクロマー（タイプ35KL4）、20ppmのEosin Y、5mg/mlのビニルカプロラクタム、および90mMのTEOAをWFI中に含んだ。

第2の製剤は、500ppmのEosin Y、15%の35KL4、および3mg/mlのグルコン酸第1鉄を、下塗り剤中のWFI中に含み、そして第1の製剤と同じマクロマー溶液に、500ppmのt-ブチルパーオキシドを補った。

塗布方法は両製剤において同じであり、そして穏やかなブラシ塗りでの1mlの下塗り剤の塗布、続いて0.5mlのマクロマー溶液のブラシ塗りによる塗布、次いでさらなる0.5mlのマクロマーを滴下しながらの100mW（平方センチメートル）での青緑色光の照射からなされた。全照射時間は40秒であった。ゲルは、両方の処理により組織上に形成した。そして空気および血液の漏れはシールされた。

ゲルの組織に対する急性の接着は、1（劣）から4（優秀）の尺度で評価した。

第1の製剤は1.5を計測した。そして第2は3.5を計測した。ゲルの生体肺に対する接着性の顕著な改善が、二元硬化システムの使用により、見られた。

#### 実施例13. 鉄濃度の最適化

本目的は、すぐにはマクロマーをゲル化させず、そしてまた光により硬化し得るレドックスシステムを見出すことである。様々な製剤が調製された。そしてそれらの重合が研究された。

ストックモノマー溶液（溶液1）は、TEOA緩衝液（注射用の水中の90mMのトリエタノールアミン、HClでpH7.4まで中和）中に、15%w/w「35KL4」マクロマー（lot 031395AL）、および4000ppmのVC（ビニルカプロラクタム）、および20ppmのエオシンY（光開始剤）を含んだ。緩衝液は、溶解鉄と共存するように選択された。

鉄-モノマー溶液（溶液2）は、さらに20mg/mlのグルコン酸第1鉄、5.8mg

／mlのフルクトース、および18mg／mlのグルコン酸ナトリウムを含んだ。

過酸化物下塗り剤（溶液3）は、TEOA緩衝液中の500ppmのエオシン、および5マイクロリットル／mlの10％ターシャリーブチルパーオキサイドを含んだ。別の下塗り溶液（3b）は、さらに10％の35KL4を含んだ。

1容量の鉄モノマーを、2容量のストックモノマーで連続的に希釈した。そして高強度の光の不在下で、1容量の下塗り溶液（3）を2容量の希釈鉄モノマーに加えて、ゲル化時間を測定した。ストック鉄モノマーおよび1：3希釈物は非常に急速に（1～2秒）ゲル化した。そして1：6希釈物は3～4秒でゲル化した。1：9希釈物が非常にゆっくりゲル化（急速なゲル化ではなく、そして1時間後に部分的にゲル化）した。さらなる希釈物（1：27、1：81）は少なくとも1時間ではゲル化しなかった。

1：9希釈した製剤（約2.2mg／mlのグルコン酸第1鉄を含む）を、切り出した組織への接着能力、および血液の存在下でのゲル化能力についてテストした。1：9鉄モノマー溶液では、塩基性過酸化物下塗り溶液で下塗りした場合に、急激の接着が得られた。しかし、モノマー含有下塗り溶液（3b）においてより良好な接着力が見出された。

モノマー溶液（0.3ml）および通常の下塗り剤（0.13ml；過酸化物なし）の混合物の溶液においては、強力なアルゴンレーザー光に曝された場合には重合したが、2滴の血液（約33mg）の添加後にはゲル化しなかった。しかし、同じ容量の1：9鉄モノマー（下塗り剤3b）および血液の混合物は同じ光源に曝されると5秒間でゲル化した。グルコン酸Naおよびフルクトースがないことはゲル化時間を顕著には変化させなかった。混合製剤（鉄モノマー、過酸化物下塗り剤、および血液）は、光に曝した場合のゲル化時間が僅かに減少するだけで、コハク色のガラス中に、室温で3時間保持し得た。

従って、手術室条件においても、製剤は、十分に安定であり、そして制御可能である。その結果、手術の開始時において調製が再構築され得る。そして手術の間中、材料は有用かつ組織に塗布可能となる

実施例14. 過酸化物および鉄の種々の濃度での組織への接着

新鮮なまたは冷凍-解凍したブタの肺の表面を光開始剤で下塗りし、そして図1または図2のデバイスを用いて、光開始剤含有モノマーを滴下することにより、その場でゲルを形成させた。前の実施例とは対照的に、鉄(グルコン酸第1鉄)は、下塗り剤中に存在し、そして過酸化物はモノマー溶液中に存在した。76から900ppmまでの過酸化物濃度の範囲、および1500から5000ppmまでの鉄濃度の範囲において光照射により形成したゲルは、一晚のインキュベートの後、組織に対して少なくとも中位の接着力を有した。

実施例15. 様々な量のN-ビニルピロリドン、マクロマー濃度およびトリエタノールアミンに関するゲル接着についての要因的スクリーニング実験

本実験の目的は、界面重合プロセス変数を理解して均一な接着性グルコーティングを得るために、様々な量のアクリル酸、n-ビニルピロリドン、およびトリエタノールアミンの効果をテストすることであった。光重合およびゲル接着の質に影響する化学的性質に関連する変数として、組織中のEosin濃度、モノマー濃度、PEGジアクリレート含量、およびアクリル酸が挙げられる。要因実験の設計は、上記の変数の統計的な有意性を、個々のおよび相関効果に関して、スクリー

ニングすることであった。様々な組合せのアクリル酸、モノマー濃度、トリエタノールアミン、およびn-ビニルピロリドンを、応答因子としてのゲル-組織接着力に関して試験した。

以下に概説する要因実験の実験結果は、2つのテストに関する性能に従って等級づけした：

- (1) 第1時点は、2時間でのゲル接着力であった(1~5の尺度で等級づけを行った)。
- (2) 第2時点は、24時間での接着への低剪断力に応答するゲル接着力であった(1~5の尺度で等級づけを行った)。
- (3) 等級づけは、テスト材料の組成を知らない人物が行った。

#### 材料

ブタ大動脈組織を小部分に切断した。動脈組織は、好ましくは脂肪の堆積；CCDカメラ；解剖材料；可視光源(514nm)；タイマー；シンチレーションカウンタ

ーおよびバイアルがないものであるべきである。

#### 手順

(1) 要因設計(実験計画)により与えられる様に、16の実験を行った。32のシンチレーションバイアルに、2個組のセットでマークした(例えば、1.1、1.2など)。16の実験を行ったので、合計32のバイアルがあった。

(2) 10%アクリル酸のストック溶液をPBS中に調製した。2.50 $\mu$ lの10%アクリル酸をバイアル(実験計画においては10ppmのアクリル酸を有する)に加えた。

(3) 重量により、0.67gのトリエタノールアミン:400mlのPBSを計り、トリエタノールアミン溶液を調製した。6N HCl溶液を用いた調整により、溶液をpHを7.4につり合わせた。

(4) VP、トリエタノールアミン、アクリル酸の必要量を、5mlのPBS中に混合した。

(5) 実験に従って、必要量のマクロモノマーを混合した。pH測定を再び行い、溶液がpH7.4であることを確認した。

(6) ブタ大動脈組織を小さな長方形のピースに切り分けた。すべての切り分けたピースを、組織表面に脂肪の堆積がないように、選択した。

(7) ゲル化組織の貯蔵のために、32のシンチレーションバイアルを(それぞれに5mlのPBS溶液を配置することにより)調製した。

(8) PBS中のEosinの1mg/mlの溶液を調製した。

(9) 大動脈組織のピースを清潔な表面に平らに置いた。そしてエオシン溶液に浸漬された消毒綿をスポットに正確に10秒間押し付けた。エオシン浸漬した消毒綿で組織上の別のスポットを調製した。スポットされた組織をPBSですすいだ。次いで、この組織部分を鋭いピンセットでつかんで、そして長方形の4-ウェルのガラススライドチャンバーに置いた。組織はチャンバーの内側に平らに置くべきである。

(10) 400 $\mu$ lのマクロマー溶液をウェル内に置いた。そしてそのプレートを、正確に、ファイバー光学ケーブルの平行光線の下に置いた。組織を、正確に15秒間曝した。

(11) 曝された組織をピンセットで穏やかにつかみ、そして5 mlのPBSを有するシンチレーションバイアルに置いた。バイアルを振盪機の内側に2時間置き、水和させた。

(12) 2時間後、組織表面に接着するゲルを観察するために、顕微鏡によりゲルを観察した。接着力、質および形状について、組織を1～5の尺度に等級づけした。顕微鏡にSONY CCDカメラを備え付けた。ゲルの物理的状态は、1～5に等級づけするのに十分に観察し得る。

(13) 実験の後、バイアルを振盪機中に約24時間置き、界面ゲルへの低い剪断速度の効果を試験した。

(14) ゲルをゲル接着力および質について、1～5の尺度で試験した。

表1: 実験

列	モノマー濃度	TEA濃度(60%溶液の $\mu$ l)	VP( $\mu$ l)	アクリル酸
1	10	5	1	0
2	10	5	1	10
3	10	5	3	0
4	10	5	3	10

5	10	20	1	0
6	10	20	1	10
7	10	20	3	0
8	10	20	3	10
9	23	5	1	0
10	23	5	1	10
11	23	5	3	0
12	23	5	3	10
13	23	20	1	0
14	23	20	1	10
15	23	20	3	0
16	23	20	3	10

(15) ゲルを以下の尺度に従って等級づけした。

表2：ゲル接着評価システム

等級	評価基準
1	完全
2	いくらか端が緩んでいるが他は完全
3	50%完全
4	いくらかの端においてのみゲルが接着し、その他は接着していない
5	接着していない

## 観察

接着力の計測値を図3に示す。ここで、以前のサンプルに比べて、より高い計測値は、より悪い接着であることを示す。

個々の変数に関する、および他の変数（アクリル酸、トリエタノールアミン、

N-ビニルピロリドン、モノマー濃度）との相互作用に関する、ゲルの接着力の計測値の要因統計分析を、統計的モデルパッケージを使用して行った。ゼロにより近いP値は、統計的な有意性を示す（95%信頼区間）。すべての変数およびそれらの相互作用効果についてのP値を決定した。

モノマー濃度が主な影響因子であり、そして非常に重要であることがわかった。TEA濃度もまた重要であった。VPおよびアクリレートの変化は、これらの範囲においては重要ではなかった。

実施例16. ゲルの組織に対する接着への、モノマー濃度および開始剤の影響のさらなるテスト

ゲルの組織接着における変数はまた、下塗りしていないシステムにおいても見られ得る。Hubbellらの米国特許第5,410,016号、およびDumanianら、Plastic & Reconst. Surg. 95(5)、901-07 (1995)に記載されているように、組織のシールおよび接着はまた、下塗りなしでも得られ得る。

接着強度は、（ガラスのスライドとプラスチックのスライドとの間に形成された）ゲルのラップ剪断の強度をテストすることにより決定された。一方のスライ

ドを固定し；他方を、滑車に渡したひも（ひもの垂直端にはカップを備える）により結合した。ゲルの形成後、煽動ポンプからカップを満たした。そして破断が起ったときの応力を、破断時の部分的に満たされたカップの重量から計算した。

標準として、23%のモノマー（タイプ8KL5）、および300mg/mlのIrgacure<sup>TM</sup>開始剤を含有する150マイクロリットルの溶液を、スライドの間に広げ、そして重合した。これにより、破断力で測定されるような高いレベルの接着力が得られた。い接着力のコントロールは、10%のモノマーを有する同じ溶液であった。

以下の変数は接着力を改善しなかった：3×または10×の量の開始剤を含む10マイクロリットルの10%モノマー溶液で、各スライドをコーティングすること、続いて、140マイクロリットルの10%モノマーを塗布し、そして重合すること。予備コーティングを2倍にし、20マイクロリットルとしても、無効であった。しかし、23%のモノマーで予備コーティングすると、通常の開始剤レベルにおいて、全体的な接着力が顕著に改善された。

さらなるテストは、切断した肝臓中の出血をテストとして使用した。この状況では、23%モノマーは、10%モノマーよりも、出血を止めることにおいてより効果的であった。これらの実験から、より高いモノマー濃度が、少なくともテストした範囲においては、より低い濃度のものよりも、本質的により良好に組織に接着するように思われる。

#### 実施例17. レドックス界面下塗りシステム

非光重合技術が、組織に接着するゲルを生成し得ることが例示された。薄くスライスされたハムを、脱イオン水に浸漬した。そして1×2インチのピースを半分に折り畳み、そして外側のエッジを互いに結合させた。第1に、0.1mlの溶液Aをジョイントに塗布した（溶液Aは10%のモノマー8KL5、0.3%の過酸化水素、および0.3%のNVMA（N-ビニルN-メチルアセトアミド）を含有した）。次いで、0.2mlの溶液Bを塗布した。（溶液Bは30%の8KL5、20mg/mlの硫酸第1鉄アンモニウム6水和物（Aldrich）、3%のフルクトース、および0.3%のNVMAを含有した。）硬化は、瞬間的であった。そしてゲルの変色は起こらなかった。蒸留水



中に浸漬して、結合を、一晩中保持した。

#### 実施例18. スプレーされるレドックスシステム

上記の溶液を使用して、そして5%から10%まで変化する溶液A中のモノマー濃度および10%から30%まで変化する溶液B中のモノマー濃度を用いて、準垂直(semivertical)の表面上に、下塗り剤(溶液A)をスプレーした(続いて溶液B)。表面とは、実験者の手の掌、そしてペトリ皿であった。スプレー手順によりいくらかの発泡が発生した。しかし、すべての表面においてゲルが形成した。溶液が表面を流れ降りるため、ゲルは底においてより厚かったが、全体にわたって存在した。類似の実験において、モノマー-8KTMC(ポリエチレングリコールとアクリレートキャップとの間のトリメチレンカーボネート生分解性結合を含む)は、8KL5よりもいくらか良好に接着するようであった。

#### 実施例19. 過酸化化合物の比較

還元剤溶液は、10%の8KL5モノマー、およびそれ自身が1%の乳酸第一鉄および12重量%の果糖水中に含む8容量%の乳酸第一鉄溶液を含んでいた。酸化性物質溶液は、10%の8KL5モノマーおよび一定のモル比の酸化剤を含み、この酸化剤は、マクロマー溶液1mlあたり、10μLの30%過酸化水素；8.8μLのtert-ブチルパーオキシド；15.2μLの過酸化クメン；または0.02gの過硫酸カリウムであった。0.5mlの還元剤を0.25mlの酸化剤と混合し、そしてゲル化時間を記録した。過酸化水素で、ゲル化はほとんど瞬時であり、一方、他の場合は、ゲル化の前にわずかな時間の遅れ(約1秒)があった。tert-ブチルパーオキシドの濃度を2倍することによってもまた、ほぼ瞬時のゲル化を生じた。過酸化水素は、他よりも多くの泡をゲル内に生じさせた；過硫酸塩はほとんど泡を有さなかった。過酸化水素における泡は、他の化合物が、ラジカル形成の異なる詳細なメカニズムを有するので、反応物から直接生じ得る。

#### 実施例20. 還元糖の効果

実施例19の手順を用いて、第一鉄イオンの濃度を50ppmに減少させ、そして果糖を省いた。酸化性溶液中の100ppm H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>で、ゲル化時間は、グルコン酸鉄と乳酸鉄の両方で、3〜4秒増加したが、ゲルは黄色であった。還元性溶液中への

125ppmのアスコルビン酸の添加により、黄色の形成を防いだ。

#### 実施例 21. グルコン酸ナトリウム添加

グルコン酸ナトリウムの添加による過酸化鉄系のpHの3.7から5.7への上昇は、ゲル化時間に影響を与えないことが見出された。

#### 実施例 22. 紫外線光開始剤との適合性

溶液Aは、1gの8KL5、0.4mlの乳酸第一鉄溶液(0.4gの乳酸第一鉄および4.8gの果糖を、最終容量40mlの蒸留水に含む)、および8.6gの蒸留水を含んでいた。

溶液Bは、1gの8KL5、0.1mlの30%過酸化水素、および8.9gの水を含んでいた。Aを溶液Bに滴下し、溶液の底に徐々に蓄積するゲルの小滴を得た。溶液Bに、4mlのTween<sup>TM</sup>20界面活性剤中に(加熱しながら)溶解した4容量%の0.2gのIrgacure<sup>TM</sup>651光開始剤の溶液を補填した場合、前述のようにビーズ小滴を作製後に、全溶液は、紫外線の適用により、ゲル化され得る。このことは、レドックスおよびUV硬化システムの適合性を示す。さらに、所望のように、連続相ゲルよりも速く、または遅く分解するモノマーからレドックス硬化小滴を作製し、それによって、巨視孔性(macroporous)のゲル化された複合体を潜在的に生成し得る。

#### 実施例 23. ゲルの相対的接着

種々のゲル処方物を、国産ハムへのその接着能、対、手の指のその接着能と一緒に比較した。1つのタイプの表面への処方物の接着は、最良でも、他への接着が弱く予測可能であったにすぎないことが見出された。別の実験において、過硫酸塩で触媒されたゲルは、比較可能なトビチルパーオキシドゲルよりも組織に対する接着が弱い、金属に対して相対的により接着性であることが見出された。従って、最適な処方物は、何をゲルでコーティングするべきかに十分に依存し得る。

#### 実施例 24. 胸膜腔内シーリング

肺における病的状態の原因は、水泡(気腫性嚢胞)の形成であり、それは肺実質からの胸膜の分離により形成される嚢である。水泡の可能性のある修復のモデルとして、肺と分離した胸膜に繰り返し軽い傷を入れ、小さな空気の漏出口を生成

した。次いで、15%の35KL18マクロマー、20ppmのエオシン、5mg/mlのビニルカプロラクタム、および90mMのトリエタノールアミンを含む溶液を、空気の漏出口の部位で胸膜と実質との間に注入した。この溶液は優先的に組織層間に分散し、水泡様構造を形成した。この領域を、胸膜側から青-緑光で40秒間透照した。可塑性ゲルが得られ、そして空気の漏出口がシールされた。

同様の手順を、他の層状の組織に対して適用し、漏出および滲出を止め得た。ゲルが組織内に封じ込められるため、組織への接着は、主要な関心事ではない。漏出に対する組織のシールするこの方法に適切な層状組織構造を有する解剖学的構造が多くある。このような組織層として、硬膜、柔膜、およびくも膜層を含む髄膜；臓側胸膜および壁側胸膜を含む体の滑膜空間、腹膜、心膜、滑液包を含む

腱および関節の滑液、腎臓の被膜、および他の漿膜；ならびに真皮および表皮が挙げられる。各場合において、比較的脆弱な組織を、隣接した層の間に重合可能な流体を注入し、次いで重合によりシールし得る。光重合のような、非侵襲的なプロセスによる、生分解性で、生体適合性のゲル層の形成が特に望ましく、なぜなら、それは、組織への損傷を最少にするからである。

#### 実施例 25. 損傷した動脈のシーリング

麻酔したブタにおいて、1.5cm長の切開を頸動脈に入れる。切開部を、断続的な縫合により閉じ、血液の漏出が生じるようにした。損傷領域を生理食塩水ですすぎ、血液を処置領域から吸引した。処置ゾーンを、緩衝液(1/3規定リン酸緩衝化生理食塩水中のTEOA)中の1mg/mlのエオシンで下塗りした。マクロマー溶液を、青-緑アルゴンイオンレーザー光での照射下で、処置ゾーンに小さな絵筆で塗布した。第1の動脈では、マクロマー溶液は、15%の35KC3.3、4mg/mlのN-ビニルカプロラクタム、および20ppmのエオシンを含んでいた。第2の動脈では、マクロマーは、タイプ35KL18であり、そしてマクロマー溶液は、ペースト状の粘度を有していた。4回の塗布(各0.5~1.0ml)が、全ての漏出口をシールするために必要とされた。ペースト状モノマーで厚さを構築することは、より容易であった。ブタを麻酔下で1時間保持し、そして損傷部位を再検査し、なお、シールされていることを確認した。

# 実施例 26. 生体組織表面へのコーティング層の接着

レドックス/エオシン下塗り剤を用いた20%マクロマー-35KT8A2の処力物の非損傷組織への急性接着力を、インサイチュで評価するために実験を行った。幼若ブタ(約35kg)を麻酔状態に維持し、そして種々の組織および補綴インプラント(下記)を外科的に露出するかまたは調製した。組織を損傷しないように注意を払った；しかし、結合組織の切開は、しばしば、下塗り剤/ポリマーが塗布された粗い表面で生じた。

下塗り剤およびマクロマーを、別々の絵筆を用いて塗布し、そして光線を裸の直径2mmの光ファイバーから送達した。光源を定期的にチェックし、そして一貫

して、約580mWの可視光線を、送達ファイバーの遠位先端部で実験の進路を通して発光した。

急性接着性を、1～4の尺度に等級付けした。ここで3またはそれ以上が受容可能であると考えられる：

「4」：堆積したゲルを鈍端のピンセットでつかみ、そして組織表面に対して垂直および/または平行に引いた場合、小さな破片に対する接着性不足。

「3」：大きなフラグメントとの粘着不足。

「2」：粘着性/接着性共に不足。

「1」：接着性の不足、連続フィルムにおいてゲルが持ち上がって離れる。

## A. 組織への接着(組織/接着等級)：

1) 胃底部(幽門付近)-3.5 1時間内在させた後に胃を再検査した-<3.5。なお、接着性、しかし、時間=0ではより小さい。引き裂き強度は劣化する。

2) 総胆管-3.5

3) 膀胱-3.8(膀胱上の点状出血が目立った；原因はブラッシングと操作であったことが確認された)。

4) 尿管-3.5～3.8；

5) 大腸(恥骨より8cm腹側の下行結腸)-4.0

6) 食道-3.5

7) 膝蓋腱(頸骨連結部より2cm基部側)-3.5

8) 軟骨(膝関節の滑車溝)-2.5 この組織は、エオシンで染まらなかった; 重台ゲルはシート状にはがれた。少量の血液の滲出がみられるに十分な深部で、上部の硝子質層を除去すると、等級は2.8に改善された。

B. 他のインプラント可能な材料への接着。:

9) コラーゲンでコートしたDacronパッチー3 これは、直径8mmのDacronグラフト材料で織られたDatascopeであった。含浸したコラーゲン; 6-0 Prolene縫合糸。

10) 腹大動脈グラフト-3.5 これは、Meadox Dacron2 重ベロア(内側/外側)

であった; 内径6mm; Cat. No.174406 Lot No. 245246である。1986に滅菌された。グラフトは、自己血液中で予め凝固させた(preclothed)。インプラントの前に動物にヘパリン投与した。

11) インビトロテストにおける血餅FBP(フッ素処理エチレンプロピレン)-0。材料は染色せず; 硬化ポリマーは労なく滑り落ちた。

12) 頸動脈血餅パッチー2.5~3。ポリマーは縫合糸および周辺組織に接着した。

13) Herniaメッシュ-2.5(ほぼ同じ)。ポリマーを用いて、メッシュ(U.S. Surgicalによる)を外側の腹部外腹斜筋筋膜の固定した。ポリマーは、位置付けには適しているが、「構造的」固定を提供しなかった。

#### 実施例27. 身体組織へ医学用デバイスをシールするプロセス

組織に対し医学用デバイス表面をシールまたは結合することが必要である。成功するために、この適用には、デバイスおよび組織の両方に強い結合を形成するシーラントまたは接着剤が必要である。この適用の重要な例は、経皮カテーテル(例えば、中心静脈カテーテル)、経皮カニューレ(例えば、心室補助デバイス用)、尿管カテーテル、経皮電気ワイヤ、造瘻器具、電極(表面およびインプラント)などのようなデバイスの持続的な使用に適用される。このようなデバイスでは、インプラントまたはデバイスが、周辺組織に対して移動する傾向がある。このような移動は、微生物の侵入を可能にするか、またはインプラントに対する組織の反応を増強し得る。さらに、デバイスが経皮的に挿入される場合、治療プロセス

の間に、インプラントと接触する表皮は、「造袋術(marsupialization)」を受け得るか、またはインプラント表面に沿って、部分的な嚢(pouch)を形成し得る。このことにより、デバイスの除去後の皮下開口部の治癒が遅延し得る。

本発明の範囲には、このプロセスは、その連続性が、感染または体液の損失に対する天然の防御機構を提供する組織層(皮膚、粘膜)を、横切るまたは中断する任意の医学的デバイスについて、デバイス/組織境界面をシールする工程を包含する。この技術はまた、組織を内成長/上に成長(ingrowth/ongrowth)させないインプラントされたデバイスとインプラントベッドとの間の潜在的な空間を閉塞す

ることに適用し得、慢性的炎症の原因となるデバイスの動きを低減するために供される。これらの組織-デバイスシーラントはまた、薬物送達のためのマトリクス、例えば、感染予防のための抗生物質を送達するために役立ち得る。

生体吸収性ヒドロゲルおよび非吸収性アナログは、それらがデバイス周辺をその場でシール(またはコーキング)して形成され得るという点でこれらの適用に對し好適である。ヒドロゲルは、通常、上記に列挙した例のほとんどを含む疎水性デバイス表面に対する接着力が乏しい。

しかし、本明細書では、ヒドロゲル成分のインサイチュ重合の間に、疎水性表面に対するヒドロゲルの強い接着を生成するプロセスが提供される。それは、疎水性表面(以下の実施例では、12ウェルプレート中のポリスチレン)に対して、重合可能なマクロマーに基づくシーラント組成物(この実施例においてはトリエタノールアミン同時開始剤を含む)の後に、適切な濃度の重合開始剤(エオシンYおよび/または他の成分)を含む下塗り剤を適用する工程、および重合を行う工程を包含する。異なる実施態様27.1~27.3を以下に記載する。

27.1: 12ウェルマイクロタイターディッシュの1ウェルに、グルコン酸第一鉄(5mg/ml)を含む500ppmエオシン、果糖(10mg/ml)、およびマクロマー-3.3KL5A2(30%)を含む0.1mlの下塗り剤溶液を入れた。次いで、12.8%のマクロマー-F127T4A2(すなわち、4単位の炭酸トリメチレンおよびアクリレート末端キャップを有するボロキサマー-Pluronic F127)、125ppmの $\alpha$ -ブチルパーオキシド、90mMトリエタノールアミン、および0.4%VC(N-ビニルカプロラクタム)を含む溶液0.9

mlを加えた。混合物は混合中に部分的にゲル化した。ゲルは粘着性ではなかった。青色光で2×20秒照射後、粘着性ゲルが形成された。しかし、このゲルは、プラスチック表面に強く接着しなかった。

27.2: 実験を繰り返したが、エオシン濃度は2000ppmに上昇させた。最初溶液は十分にゲル化しなかったが、照射によってゲルはプラスチックに強く接着した。

27.3: 実験をエオシン濃度2000ppmで繰り返したが、「レドックス」成分(グルコン酸第一鉄、果糖、 $\alpha$ -ブチルパーオキシサイド)は用いなかった。接着性は、レドックス材料を用いたときでさえも500ppmより2000ppmでエオシン(単独)を用

いたときの方が強かったが、レドックス成分が存在していたときほどは強くなかった。

結果は、エオシンが実験の経過の間、プラスチックの表面に吸収されていたという考えと一致する。このことを確認するために、12.8%のマクローマー(F127T4A2)、通常のVCおよび緩衝液、非レドックス成分、および2000ppmのエオシンを含む溶液をウェルに付与し、そして約10秒間放置した。ゲルは強着性であった。100ppmのエオシンでの比較実験では、ゲルは形成されたが、接着は弱かった。

従って、ここでの重要な変数は、下塗り剤における、光開始剤—ここではエオシンのレベルであるようである。相対的に高い濃度(2000ppm)は、より少ない量よりもポリスチレンへのヒドロゲルのより強い結合を与えた。「レドックス」同時開始剤の使用により、より強いゲルが得られたが、高エオシンレベルでは、「レドックス」同時開始を伴ってもまたは伴わなくても強い結合が得られた。

別の実験では、ポリスチレンに対して最も強い結合を提供したシステムはまた、動物組織(ヤギ死体の歯肉)への非常に強い結合を提供したことが示された。従って、ポリスチレン12ウェルプレートへのシーラントの強い結合を、特定のヒドロゲルの組織結合能を実証するために(組織の非存在下で)使用し得、従って、実験を最小限にする。このシステムは、組織および疎水性デバイスに同時に適用され(下塗り剤、シーラント、および光線の適用により)、広範囲に適用可能な効果

的な組織—デバイスシーラントを生じさせるようである。

実施例28. 損傷動脈の処置におけるレドックスで補助される光開始の使用

ウサギ頸動脈内部を、膨張バルーンカテーテルで擦ることにより傷を付けた。損傷領域を、次いで、2つのバルーンカテーテルを用いて単離し、そして損傷ゾーンを生理食塩水で洗い流し：PBS(リン酸緩衝化生理食塩水、pH7.4)中の20ppmのエオシンYを含む開始剤溶液でその表面を染色し；さらに生理食塩水で洗い流して、結合していないエオシンを除去し；pH7.4の90mM TEOA(トリエチレンアミン)を含む緩衝化溶液；30重量%の重合可能なマクロマー；0.2%～0.25%のビニルピロリドンまたはビニルカプロラクタム；および必要であれば、50ppmの硫酸第一鉄で処置した。次いで処置ゾーンを、アルゴンレーザーからの100mW/cm<sup>2</sup>の

緑色光に20秒間曝した。バルーンを崩壊させ、そして血流を再開させ、過剰のマクロマーを上記ゾーンから残りの循環中へ洗い流した。種々のテストにおいて、ゲルの薄い層が、第一鉄イオンを添加してもしなくても動脈の内側に形成されることが見出された。さらに、この層は、第一鉄イオンの存在下でより長い時間存続したことが見出された。

このシステムをよりよく理解するために、ゲルをテスト細胞中に形成し、そして種々の長さの照射後のそれらの機械的特性を比較した。鉄の添加により、より良好に硬化し、そして他の試薬の正確な濃度、または照射の時間に相対的に感受性のより低いゲルが生じることが見出された。これを、表3により詳しく示す：

表3：20秒～90秒の照射での引張り応力の比

照射	レドックス濃度	20 ppm エオシン	100 ppm エオシン
100 mW/cm <sup>2</sup>	50 ppm Fe	93%	83%
	0 ppm Fe	63%	14%
400 mW/cm <sup>2</sup>	50 ppm Fe	98%	77%

条件：90mMTEOA pH7.4 中の30%3.3KL5および2μL VP/ml

20秒の照射から90秒までのゲル引張り応力の比は、ゲルの完全重合の迅速性の尺度である。より高い数値はより速い重合を表す。鉄の添加により硬化が顕著に



加速され、そしてこの効果が100ppnのエオシンでより顕著であることが認められ得、ここで、基礎となる変動量はより大きく、そしてより低い光のレベルと同様である。

#### 実施例29. セリウムイオンを使用する、ウレタン、酸およびアミドとのレドックスシステム

実験の目的は、ウレタン、カルボン酸塩またはアミドを還元剤として用いる、Ce-IVをベースにしたレドックスシステムを使用する極性イオンマクロマーの作製の実行可能性を決定することであった。特別のマクロマーを作製し(3.3KL5A

1:3.3K PEG; 5ラクチド; 1 アクリレート)、そして標準的な手順により、ジイソシアネートで末端をキャップし、ウレタンを形成した。

異なる実施態様(29. 1~29. 4)を、下記に記載する。

29. 1: 1 mlのメタクリル酸を、水中の2.25重量%のセリウム硝酸アンモニウム10mlに添加する(Ce溶液は黄色を有する)。白色沈殿が即座に形成され; 時間と共に黄色は褪色した。

29. 2: 10mlのCe溶液を、0.5mlの酢酸および0.5mlのメチルアクリレートを含む10mlの溶液に添加する。白色沈殿が即座に形成され、黄色は徐々に褪色した。

29. 3: 1 gのNCOで末端をキャップした開始剤を、10mlのCe溶液に添加し、そして10mlの50% w/vのAMPS溶液(アクリルアミドメチルプロパンスルホン酸)と混合する。溶液は黄色のままであり、沈殿は形成しなかった。しかし、室温で1晩放置した後は、溶液は無色かつ高度に粘調性になり、そして0.2ミクロンフィルターで濾過できなかった。このことは、おそらくいくつかの架橋を伴う、高度な重合を示唆する。

29. 4: カルボンキシレート末端マクロマーを、3.3KL5A1.0を無水コハク酸で処理することにより得た。精製された再沈殿ポリマーを脱イオン水に溶解し(0.39g/7ml)、そして2.0gのAMPSを添加した。pHをNaOHで3.8に調整した。次いで、55ngのCe(IV)硝酸アンモニウムを添加した(予期されるカルボキシル基の数にはほぼ相当する化学量論的量)。容量は、水で10mlに調整した。この溶液は迅速に混

濁し、そして粘度が増加し、そして約1時間以内にゲルに架橋したようであった。得られたゲルは、約1時間以内にpH13のNaOH溶液により溶解し得、このことは、架橋が分解性のエステル部分を含むことを示す。

カルボキシル基およびウレタン基の両方が、不飽和基のレドックスで触媒される重合において、セリウムイオンに対する還元剤として作用し得るようである。これらの反応に有効であることが知られている他の基もまた、条件が生理学的に合理的である場合、使用し得る。

#### 実施例30. 医学的デバイス材料の組織への接着

この実施例では、代表的な医学的ポリマーの組織への直接的な接着を実証する。

さらに、複合体の破損の平面の部位が、光開始剤の濃度およびタイプの選択により調節され得ることが示される。

Pellethane(Dow)で押し出し成形されたポリウレタンシートの顕微鏡のスライドサイズの切片をアセトンで洗浄し、不純物を除去し、そして真空オーブンで乾燥した。次いで、これを、上述のように、ポリウレタンのピンク染色を観察されるまで数分間、PBS中の2000ppmのエオシンY溶液で染色した。シートを水ですすぎ、そして風乾した。

安楽死させたラットから腹壁の切片を切除し、そして腹膜側を上(「組織」)にして使用した。組織をバインダークリップでスライドガラスに締めつけた。薄いテフロンスペーサーを組織の上部に置いた。ウレタンの乾燥シートを、サンドイッチに、エオシン染色側が組織に対してするように締めつけ、医療の実際で見出される代表的な隙間である、ポリウレタンと組織の間に薄いチャンバーを形成する。溶液の4つの組み合わせをテストした。

異なる実施態様を、30.1~30.4で下記に記載する。

30.1: PBS中に2000ppmのエオシンを含む下塗り剤溶液の約0.2mlを、チャンバーに注入し、そして約1分後に毛細管作用で吐かせることにより(wicking)除去した。12.8%のF127T4A2マクロマー(実施例27に記載)、90mMのTEOAおよび0.4%のVC(ビニルカプロラクトン)、および、本実施例では、2000ppmのエオシンを

含むマクロマー溶液(約0.2ml)を添加した。チャンバーをスライドガラスおよびラット組織片を通して40秒間透照した。マクロマーは完全には重合せず、そしてクランプを除去する際、組織は意識して力を掛けずにウレタンから分離した。

30.2: 上述の実験を繰り返したが、マクロマー溶液中のエオシン濃度は20ppmに減少させた。重合は完全であった。ウレタンからの組織の分離に際し、ゲルは、組織とウレタンの両方への接着を保ったまま、破砕した。

30.3: レドックス加速剤t-ブチルパーオキシサイドが、125ppmでマクロマー溶液中に存在し、そして下塗り剤がグルコン酸第一鉄および果糖を実施例271のように含んでいることを除いて上述の実験30.2を繰り返した。ゲルは完全に重合した。組織をウレタンから剥がす試みの際、組織は裂かれた一すなわちゲルおよびその組織およびデバイスの両方へのその結合は、組織それ自身よりも

強かった。

30.4: 下塗り剤中のエオシンの濃度を20ppmに減少したことを除いては、30.2の実験を繰り返した。重合は完全であった。組織を剥離する際、接着破損がゲルと組織の間の界面で生じた。

本実施例は、開始剤のタイプおよび濃度の選択により、ゲルにより組織に結合したデバイスの破砕面を、随意に変え得、そして合理的で予測可能な様式で挙動することを証明する。本実施例におけるゲル組成物は分解性であるが、剥離は短時間でなされ、そしてこれらの結果は、非分解性ゲルに対しても直接外挿し得る。

本発明の改変および変型は当業者に明らかである。このような改変および変型は添付の請求項の範囲内にあることが意図される。

【図1】

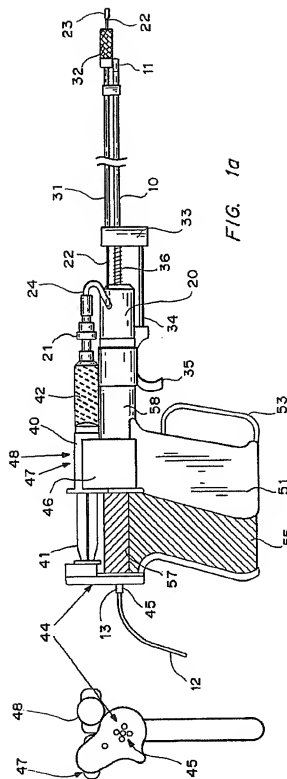
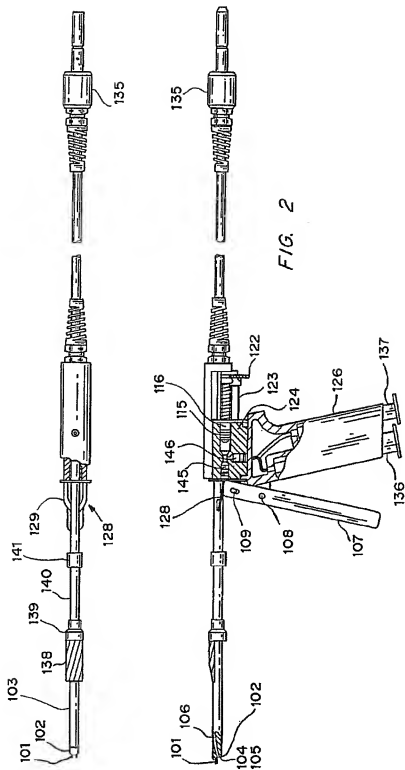


FIG. 1a

FIG. 1b

【図2】



【図3】

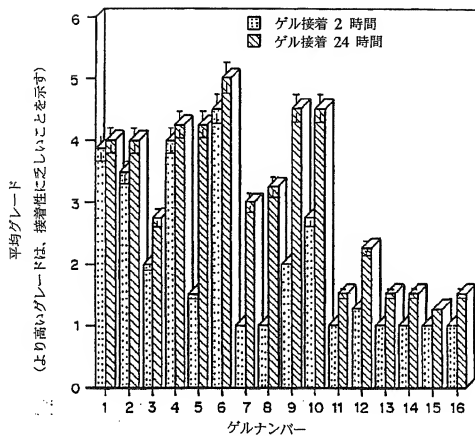
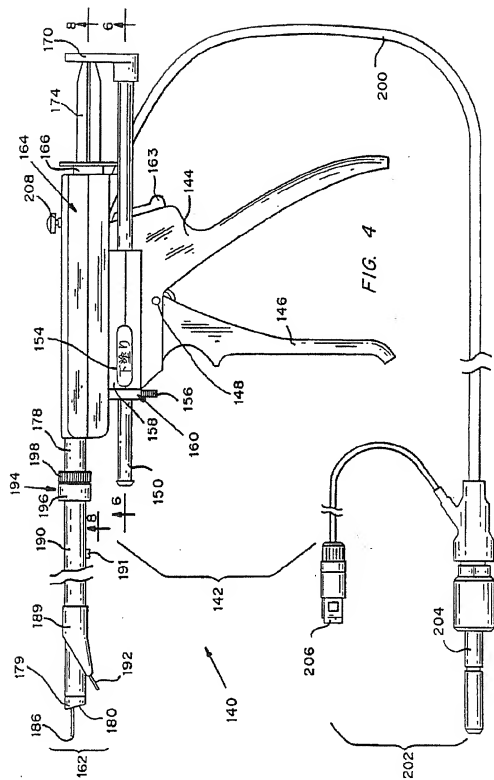
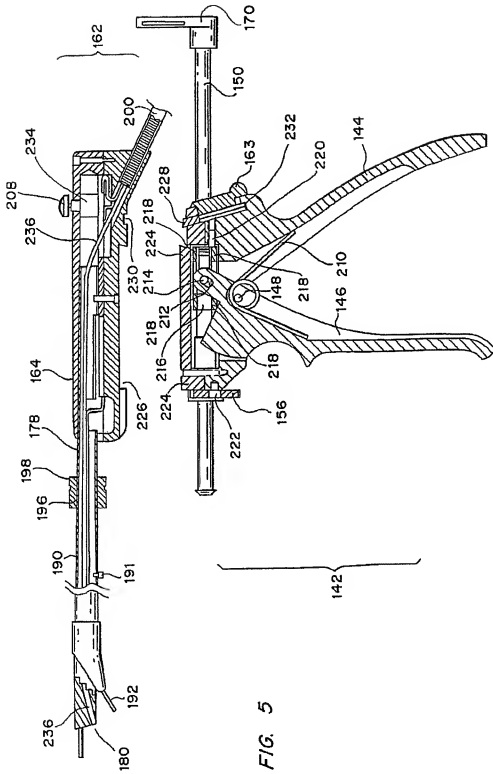


FIG. 3

【图 4】



【図5】





【 図 6 】

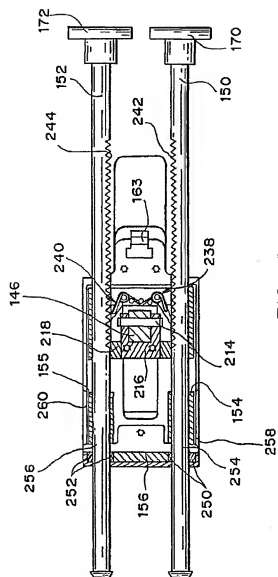


FIG. 6

【 図 7 】

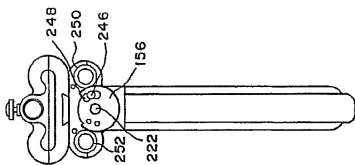


FIG. 7

【図8】

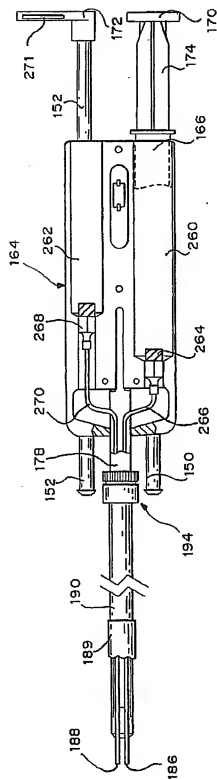


FIG. 8

【 図 9 】

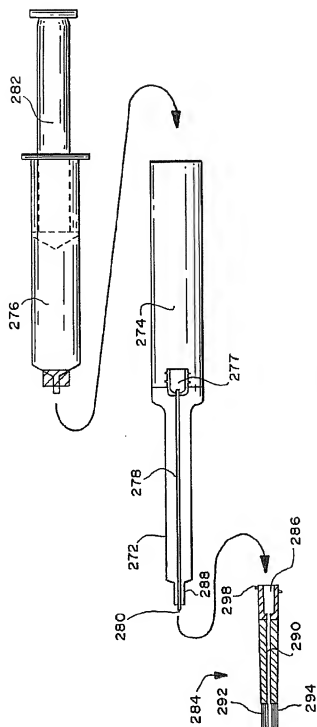


FIG. 9

【図10】

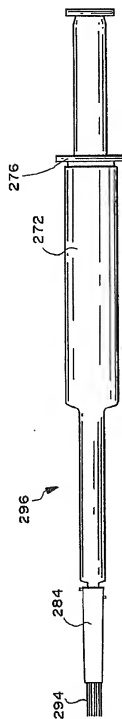
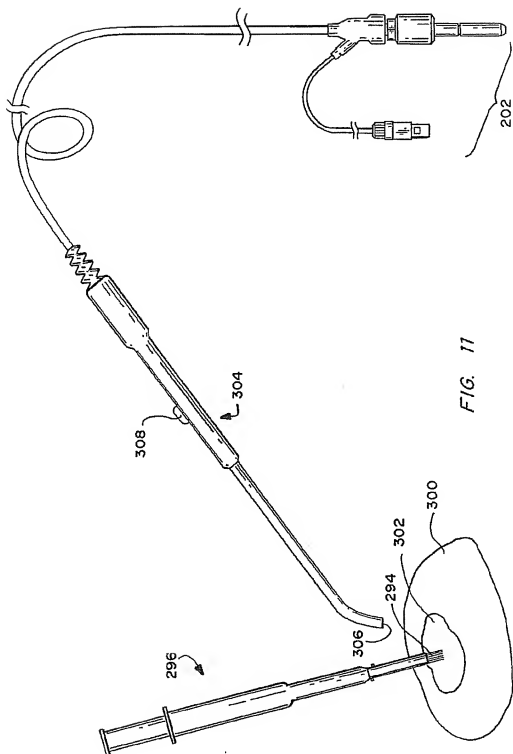


FIG. 10

【図11】



## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inventor		us Application No. PCT/US 96/03834
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 C09D 00 A61L29/00 A61L27/00 A61L25/00 A61B17/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 C09D A61L A61B		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO, A, 93 15687 (BOARD OF REGENTS, THE UNIVERSITY OF TEXAS SYSTEM) 2 September 1993 cited in the application see page 10 - page 15; claims 1-18 & WO, A, 93 17669 ---	1-20, 22-30, 34-36, 42
X	DATABASE WPI Week 8801 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 88-003699 XP002012737 & JP, A, 62 267 762 (CANON), 20 November 1987 see abstract --- -/-	1-4, 17, 18
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date date(s) "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is considered with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "A" document number of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
10 September 1996		25.09.96
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentstr. 2 NL - 2200 LV Rijswijk Tl. (+31-70) 540-2947, Tx. 31 631 qpo nl, Fax (+31-70) 540-2026		Authorized officer Andriollo, G

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inventor's Application No.  
PCT/US 96/03834

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE WPI Week 9351 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 93-410853 XP002012738 & JP,A,05 310 808 (FUJI SHIRISHIA KAGAKU KK) see abstract ---	1-3,17, 18
X	EP,A,0 370 646 (NIPPON SHOKUBAI) 30 May 1990 see claims 1-3 ---	1-3,7,9, 12-14, 17,18
X	DE,A,44 02 590 (GC CORPORATION) 4 August 1994 see claims 1-11 ---	1-5, 7-10,12, 14,17,18
A	EP,A,0 634 140 (JURIDICAL FOUNDATION THE CHEMO-SERO-THERAPEUTIC RESEARCH INSTITUTE) 18 January 1995 ---	43-63
A	FR,A,2 668 060 (FONDATION NATIONALE DE TRANSFUSION SANGUINE) 24 April 1992 -----	43-63

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/US 96/03834

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-9316687	02-09-93	US-A- 5529914	25-06-96
		AU-A- 3780993	13-09-93
		CA-A- 2117584	02-09-93
		CA-A- 2117588	16-09-93
		EP-A- 0627911	14-12-94
		EP-A- 0627912	14-12-94
		JP-T- 7506961	03-08-95
		JP-T- 7507056	03-08-95
		NZ-A- 251839	26-03-96
		US-A- 5410816	25-04-95
		WO-A- 9317669	16-09-93
		US-A- 5468595	21-11-95
EP-A-370646	30-05-90	CA-A- 2002015	21-05-90
		DE-D- 68917265	08-09-94
		JP-A- 2242975	27-09-90
		JP-B- 7053949	07-06-95
		KR-B- 9410048	21-10-94
		US-A- 5079034	07-01-92
DE-A-4402590	04-08-94	JP-A- 6227935	16-08-94
		GB-A- 2275272	24-08-94
		US-A- 5456602	10-10-95
EP-A-634140	18-01-95	WO-A- 9407420	14-04-94
FR-A-2668060	24-04-92	NONE	



## フロントページの続き

(51)Int. Cl. <sup>6</sup>	識別記号	FI	
C 09 D 171/00		C 09 D 171/00	B
// C 08 F 2/48		C 08 F 2/48	
4/40		4/40	
290/06		290/06	
(31)優先権主張番号	478, 104		
(32)優先日	1995年6月7日		
(33)優先権主張国	米国 (US)		
(81)指定国	EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(KE, LS, MW, SD, SZ, UG), UA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AU, BB, BG, BR, CA, CN, CZ, EE, FI, GE, HU, IS, JP, KG, KP, KR, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, TT, UA, US, UZ, VN		
(72)発明者	ソーニー, アマーブリート エス. アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02173, レキシントン, オビ サークル 2		
(72)発明者	メランソン, デイビッド エイ. アメリカ合衆国 ニューハンプシャー 03051, ハドソン, シヤファール サークル 5		
(72)発明者	バサック, チャンドラシエカー ビー. アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02173, レキシントン, ナンバー 105, ベッドフォード ストリート 314		
(72)発明者	フッペリ, ジェフリー エイ. アメリカ合衆国 カリフォルニア 91108, サンマリノ, ダービー ドライブ 1020		
(72)発明者	アビラ, ルイス ゼット. アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02174, アーリントン, ロックアウェイ レーン 23		
(72)発明者	キエラス, マーク ティー. アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01950, ニューバリーポート, バーチャス ストリート 23		
(72)発明者	グッドリッチ, スティーブン ディー. アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01801, ウォバーン, ナンバー 114, キン ボール コート 3		

- (72)発明者 バーマン、シクハ ビー。  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ  
01854, ローウェル, ナンバー 19, イー  
スト ミードウ レーン 61
- (72)発明者 コウリー、アーサー ジェイ。  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ  
02116, ボストン, ワレン アベニュー  
154
- (72)発明者 ルドウスキー, ロナルド エス。  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ  
01776, サッドバリー, ダッドリー レー  
ン 89
- (72)発明者 ウィーバー, ダグラス ジェイ. ケイ。  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ  
01730, ベッドフォード, オールド ステ  
ージ コーチ ロード 17
- (72)発明者 レバイン, マーク エイ。  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ  
02067, シャロン, コンダー ロード 4
- (72)発明者 スピリディグリオッジ, ジョン シー。  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ  
20206, デッドム, ジョイス レーン 6
- (72)発明者 プロマンダー, トーマス エス。  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ  
01810, アンドーバー, キャンドルウッド  
ドライブ 28
- (72)発明者 ビション, ディーン エム。  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ  
01742, コンコード, ホウソーン ビレッ  
ジ 27
- (72)発明者 セレックマン, ジョージ  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ  
01945, マーブルヘッド, メカニック ス  
トリート 19
- (72)発明者 ニーダー, デイビッド ジェイ。  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ  
02703, アトルボロ, ナンバー 2, ブル  
ックヘイブン ドライブ 110
- (72)発明者 ボフ, ブラッドリー シー。  
アメリカ合衆国 ミネソタ 55110, ホワ  
イト ベアー レイク, ジェニ レーン  
5479
- (72)発明者 エルバート, ドナルド エル。  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 91106,  
バサデナ, ナンバー 32, サウス カタリ  
ナ アベニュー 385

## 【要約の続き】

は、モノマーのゲル化時にこれら2つの表面の間に得ら  
れる。同じ様式で、傷の補修および吻合の形成時に、組  
織表面は互いに接着し得る。非光重合システムおよび組

み合わされた化学/光化学システムの使用方法が記載される。